

*Temas en patología dual*

---

# Patología dual

en

# Esquizofrenia

---

opciones terapéuticas

*Editores:*

*Néstor Szerman  
Carlos Álvarez Vara  
Miquel Casas*



# Patología dual en esquizofrenia

Opciones terapéuticas

**Editorial Glosa**

Ronda de Sant Pere, 22, principal 2.<sup>a</sup> - 08010 Barcelona

Teléfonos: 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax: 932 684 923

[www.editorialglosa.es](http://www.editorialglosa.es)

ISBN: 978-84-7429-314-2

Depósito legal: B--2007

© Editorial Glosa

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DUAL

*Temas en patología dual*

# Patología dual en esquizofrenia

Opciones terapéuticas

Editores:

Néstor Szerman Bolotner  
Carlos María Álvarez Vara  
Miguel Casas Brugué



# Índice de autores

---

---

**Álvarez Vara, Carlos María**

Especialista en Psiquiatría.  
Director de Relaciones Internacionales.  
Agencia Antidroga. Madrid.

**Arias Horcajadas, Francisco**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

**Basurte Villamor, Ignacio**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Capiro-Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**Bobes García, Julio**

Catedrático de Psiquiatría.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.  
Jefe de Servicio de Psiquiatría. Área Sanitaria de Oviedo. Oviedo.

**Bousoño García, Manuel**

Profesor Titular de Psicología Médica.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.

**Casas Brugué, Miguel**

Catedrático de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Castells Cervelló, Xavier**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Didia-Attas, Javier**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

**Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral, Rosa**

Psicóloga clínica de la UCA de Toledo.  
Responsable del centro de día para el tratamiento de cocaína. Toledo.

**García-Portilla González, María Paz**

Profesora Titular de Psicología Médica.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.

**Henche Ruiz, Ana Isabel**

Médico de Atención Primaria. Máster en prevención y tratamiento de drogodependencias.  
Médico de la UCA de Toledo. Toledo.

**Jiménez Treviño, Luis**

Especialista en Psiquiatría.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

**Martínez Barrondo, Sara**

Especialista en Psiquiatría.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.  
Centro de Salud Mental de Mieres. Mieres.

**Martínez Raga, José**

Especialista en Psiquiatría. Instituto de Drogas y Conductas Adictivas.  
Universidad Cardenal Herrera-CEU y Agencia Valenciana de Salud. Valencia.

**Negrete, Juan Carlos**

Catedrático de Psiquiatría.  
Universidad de McGill. Montreal, Canadá.

**Ochoa Mangado, Enriqueta**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Peris Díaz, Lola**

Especialista en Psiquiatría.  
Coordinadora de Psiquiatría. Instituto de Neurociencias. Barcelona.



**Ponce Alfaro, Guillermo**

Especialista en Psiquiatría. Unidad de Conductas Adictivas.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Poyo Calvo, Félix**

Especialista en Psiquiatría. Unidad de Alcoholología.  
Hospital Rodríguez Lafora. Madrid.

**Ramírez Moyano, Néstor**

Licenciado en Psicología. Centro Superior de Investigación en Salud Pública.  
Consejería de Sanidad. Generalidad Valenciana. Valencia.

**Ramos Gascón, Mar**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Roncero Alonso, Carlos**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

**Saiz Martínez, Pilar Alejandra**

Profesora Titular de Psicología Médica.  
Universidad de Oviedo. Oviedo.

**Sevilla Vicente, Juncal**

Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría.  
Capiro-Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**Sopelana Rodríguez, Pedro A.**

Especialista en Psiquiatría.  
Centro de Salud Mental de Alcalá de Henares. Madrid.

**Szerman Bolotner, Néstor**

Especialista en Psiquiatría. Consulta de Patología Dual.  
Hospital Virgen de la Torre. Madrid.

**Vega Astudillo, Pablo**

Médico.  
Instituto de Adicciones. Madrid.

**Vicens Pons, Enric**

Especialista en Psiquiatría.  
Director del Área de Psiquiatría Penitenciaria. Servicios de Salud Mental.  
Hermanos Hospitalarios de San Juan de Dios. Barcelona.



# Índice de capítulos

---

---

---

<b>Presentación</b> .....	11
Carlos María Álvarez Vara, Néstor Szerman Bolotner, Pablo Vega Astudillo	
<b><i>Prologos</i></b> .....	13
Carlos María Álvarez Vara	
<b>Introducción</b> .....	19
Juan Carlos Negrete	
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Antipsicóticos en esquizofrenia dual</b> .....	25
Néstor Szerman Bolotner	
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Agonistas opiáceos en esquizofrenia dual</b> .....	41
Enriqueta Ochoa Mangado	
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Antagonistas opiáceos en esquizofrenia dual</b> .....	53
Francisco Arias Horcajadas	
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Interdictores en esquizofrenia dual</b> .....	63
Félix Poyo Calvo	

<b>Capítulo 5</b>	
<b>Fármacos con acción glutamatérgica en esquizofrenia dual: más allá del acamprosato</b> .....	73
José Martínez-Raga, Néstor Ramírez Moyano, Javier Didia-Attas	
<b>Capítulo 6</b>	
<b>Psicoestimulantes en esquizofrenia dual</b> .....	87
Carlos Roncero Alonso, Xavier Castells Cervelló, Miguel Casas Brugué	
<b>Capítulo 7</b>	
<b>Benzodiazepinas en esquizofrenia dual</b> .....	97
Sara Martínez Barrondo, Pilar Alejandra Saiz Martínez, Luis Jiménez Treviño, María Paz García-Portilla González, Manuel Bousoño García, Julio Bobes García	
<b>Capítulo 8</b>	
<b>Antidepresivos en esquizofrenia dual</b> .....	107
Lola Peris Díaz	
<b>Capítulo 9</b>	
<b>Anticomiciales en esquizofrenia dual</b> .....	117
Carlos Roncero Alonso, Mar Ramos Gascón, Miguel Casas Brugué	
<b>Capítulo 10</b>	
<b>Tratamiento de la adicción al tabaco en esquizofrenia dual</b> .....	131
Pedro A. Sopolana Rodríguez	
<b>Capítulo 11</b>	
<b>Agonistas y antagonistas cannabinoides en esquizofrenia dual</b> .....	143
Guillermo Ponce Alfaro	
<b>Capítulo 12</b>	
<b>Adherencia al tratamiento en esquizofrenia dual</b> .....	159
Ignacio Basurte Villamor, Juncal Sevilla Vicente	
<b>Capítulo 13</b>	
<b>Tratamiento de la esquizofrenia dual en instituciones penitenciarias</b> .....	173
Enric Vicens Pons	
<b>Capítulo 14</b>	
<b>Tratamientos psicosociales en esquizofrenia dual</b> .....	187
Rosa Fernández Marcote, Ana Isabel Henche Ruiz	

## Presentación

---

---

---

La Asociación Española de Patología Dual presenta este libro que pretende ser el primero de una serie de *Temas en patología dual*. Asume así el desafío de divulgar todas las cuestiones candentes en este campo, como sabemos aún desconocido, cuando no negado, por muchos clínicos que deben tratar a pacientes duales.

Mientras el concepto de patología dual ha conducido a un reconocimiento importante de la comorbilidad en el campo de las adicciones y la salud mental, también produce en ocasiones una simplificación, ya que existen muchas combinaciones de trastornos mentales y conductas adictivas que requieren un diagnóstico y un tratamiento específicos.

Comenzamos con una de las enfermedades cerebrales paradigmáticas de la salud mental: la **esquizofrenia**. Décadas de estudios clínicos y epidemiológicos nos permiten conocer que los pacientes afectados por esta enfermedad presentan un trastorno por uso de sustancias cuatro veces mayor que la población general, siendo las sustancias más utilizadas el tabaco, el alcohol, la cocaína y el cannabis. Las razones, aún no bien conocidas, se relacionan probablemente con múltiples causas, como una vulnerabilidad genética, diversos factores ambientales y los efectos subjetivos de las drogas en el contexto de una función cerebral alterada en la esquizofrenia.

Esta situación produce un impacto negativo en el curso de la enfermedad, que se traduce en un mayor número de episodios psicóticos, una mayor gravedad de los síntomas, una mayor posibilidad de padecer discinesia tardía, y en hospitalizaciones frecuentes, con mayor morbilidad de enfermedades médicas.

Esta mayor complejidad del paciente esquizofrénico dual plantea un desafío a todos los clínicos —en ocasiones trabajando en redes separadas— que deben tratar a estos enfermos, en un contexto de tratamientos específicos.

Los avances en los conocimientos en los campos biomédico y psicosocial han sido espectaculares en los últimos años. Sin embargo, estos descubrimientos científicos no consiguen integrarse de forma adecuada en nuestros psicóticos duales. ¿Cómo debemos tratarles? ¿Son compatibles los tratamientos para las adicciones con los específicos de la esquizofrenia?

Éstas y otras muchas preguntas intentan ser respondidas en este primer libro editado por la Asociación Española de Patología Dual en colaboración con el profesor Miguel Casas, y escrito por algunos de los mejores expertos de habla española en este campo.

Dr. Carlos María Álvarez Vara  
Dr. Néstor Szerman Bolotner  
Dr. Pablo Vega Astudillo

# Prologos

---

---

## Justificación

La intencionalidad de recuperar un saber preexistente, representada ya en la palabra que encabeza esta exposición, terminada en *ese* y sin acento, y enlazar con él lo nuevo que pueda aportar, es la que motiva la puesta en marcha del proyecto de este manual. Su finalidad es contribuir a generar algo de claridad conceptual y práctica en el objeto formal de conocimiento que da título a la presente obra: *Patología dual en esquizofrenia*.

Es un esfuerzo epistemológico, y no una propuesta dogmática a priori. Quiere aumentar el grado de conocimiento a través de diversas exposiciones, inevitablemente sesgadas por las limitaciones de sus autores. Lo digo, a modo de explicación, para quienes dicen no *creer* en la patología dual. No se pretende, con lo que se expondrá, argumentar o fundamentar un artículo de fe. Se pide tan sólo atención hacia un modelo de entender algo que, a nosotros, se nos hace una percepción obstinada y compleja:

1. Existen personas que abusan, con o sin dependencia, de alcohol y otras drogas y que, al mismo tiempo, presentan síntomas de muy variadas formas de trastorno mental.

2. Aún hoy, aunque se nota el proceso de un cambio favorable hacia la mejora de la accesibilidad, encuentran dificultades para ser tratados, si ello es posible, tanto en las redes de salud mental, como en las desarrolladas para alcohol y drogas. Tampoco son siempre bien admitidos ni integrables en los programas de autoayuda, salvo en unidades específicas, por otra parte escasas.
3. Se hace necesario un tratamiento integral de ambas circunstancias (uso/abuso y psicopatología) en una perspectiva biopsicosocial. Ya han demostrado su insuficiencia, y con creces, cada uno de los modelos de intervención parciales, cuando se han usado por separado y con exclusión de cualquiera de los otros dos, o de ambos.

## Primera sorpresa

Ha sido, sinceramente, algo inesperado e impredecible el haber encontrado tanta resistencia hacia la postulación del trastorno dual, o doble problema en versión más universal. Ello me obliga a hacer un poco de historia de los antecedentes de algo tan evidente y obvio como es una particular forma de comorbilidad, coincidencia de dos enfermedades, y, afortunadamente, un término clásico en epidemiología, no discutible y que no desencadena pasiones ni oposición.

La mayor parte de los cuadros psicológicos y psicopatológicos relacionados con consumos, tanto lúdicos como los que se consideran fuera de lo socialmente aceptable, de las sustancias susceptibles de producir abuso (uso no médico peligroso), con o sin dependencia, están perfectamente descritos en general antes de la Primera Guerra Mundial. Existen algunos manuales magníficos, y me permito citar, como muy apreciado y revistado, el que tiene por título *Phantastica*, del profesor Louis Lewin, editado en Berlín en 1924. Un raro ejemplar de la primera edición que compré de segunda mano en Nueva York, prestado con buena confianza, no ha vuelto a mis manos. Libro prestado, perdido o estropeado.

Desde entonces no considero ninguna posibilidad de enmienda, corrección o avance significativo del conocimiento, hasta los años setenta del siglo XX, en que se inaugura la Teoría de Receptores. El vector biológico de la comprensión del asunto ha dado pasos de gigante, incluso para potenciar un narcisismo poco crítico que ha tendido a menospreciar o descuidar las aportaciones del área psicosocial, a veces en exceso.

Así nos encontramos, desafortunadamente, enfrentados en una discusión dialéctica inútil y vacía, cual es el definir si el trabajo en este sector pertenece con



mejor derecho a psicólogos (filósofos en mayor o menor grado), médicos (incluyendo a los psiquiatras sin rechazo activo del asunto) o sociólogos (trabajadores sociales incluidos).

El debate no se enmarca en el avance empírico ni teórico del conocimiento, sino en pretensiones de mercadotecnia o competitividad en el mercado de trabajo. No es éste el momento de una disquisición tan lejana del propósito de este libro, por muy pertinente y justificable que pueda parecer a algunos.

## Precedentes

A pesar de que la dualidad diagnóstica y terapéutica nunca fue perdida de vista por quienes han trabajado en psiquiatría, alcohol y drogas de forma continuada en los últimos 30 años, y que no siendo pocos no han (hemos) pasado adecuadamente el testigo, no cabe duda de que les faltó un marco de referencia conceptual fuera de la presión asistencial en la praxis diaria para poder realizar estudios, profundizar en el análisis y mejorar sus técnicas de tratamiento. No se perdió del todo el pulso en la transmisión y, en 1996, Lluís San Molina tradujo del inglés al castellano a través de Ediciones en Neurociencias, un magnífico texto americano de *Diagnóstico dual*, editado en 1993 en Plenum Press por J. Solomon, S. Zinberg y E. Scholler. Es el inicio de la estructuración del conocimiento y las necesarias definiciones de las palabras clave (*in principium erat verbum*). Y han mostrado más interés por ese conocimiento los médicos no oficialmente especialistas, psicólogos y trabajadores sociales de los equipos de atención directa a drogodependientes, toxicómanos o drogadictos, que los psiquiatras, quienes, por razones que comprendo pero no comparto, han hecho dejación de la debida asistencia en este campo de acción y reflexión, como antes lo hicieron con las demencias o el autismo precoz infantil.

Aún viven, con gran capacidad de impartir doctrina y edad senatorial, muchos de los maestros, psiquiatras todos ellos, que trabajaron de forma integrada y ejemplar hace más de 30 años en alcohol y drogas, incluso en épocas no democráticas, y en ocasiones sombrías, dentro de los Dispensarios de Salud Mental-Antialcohólicos del Patronato Nacional de Asistencia Psiquiátrica. Su modelo de intervención ya era, a finales de los años sesenta del siglo pasado, multi e interdisciplinar, biopsicosocial. Entonces comenzaba a existir la titulación universitaria de Licenciado en Psicología, sin ser ya siempre una rama de Filosofía y Letras. Se inició también la transformación de las Visitadoras Sociales de Cáritas en un título no universitario de Diploma en las Escuelas de Asistentes

Sociales, preludeo del título universitario actual de Grado Medio de Trabajador Social, aspirante a ser una licenciatura autónoma.

En el tránsito, parecía que la psiquiatría y los psiquiatras no tenían nada que decir, o no tenían masa crítica de opinión suficiente, hasta que se elaboraron estudios y revisiones valorables entre 1997 y 2001 por parte de un reducido número de profesionales. El momento de mejor compromiso para recuperar algo del protagonismo perdido es la publicación del *Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias*, en octubre de 2000.

A partir de entonces, y en un plazo inferior a 5 años, se ha creado un movimiento amplio e importante en el mundo psiquiátrico orientado hacia el trabajo en equipo y la mayor estructuración del saber respecto a qué sea y cómo manejar la patología dual.

## Segunda sorpresa

Quizás la necesidad haya generado la virtud. No se podía seguir manteniendo en un país rico como el nuestro, una disociación e incomunicación entre las redes de salud mental y las de drogas. Aún hoy, aunque en remisión rápida y progresiva, los enfermos mentales están excluidos positivamente para acceder a ciertas comunidades terapéuticas y pisos de ayuda y apoyo al tratamiento. Se tiende a que excluya sólo la patología activa o productiva mientras no ceda al oportuno tratamiento. Por otro lado, el drogadicto con patología mental no es bien acogido, estudiado ni atendido en la salud mental porque es más invasivo, impetuoso, irrespetuoso con horarios, espacios y normas, exigente, querulante y demandante que el promedio de pacientes sin consumo de sustancias peligrosas. Y es probablemente así para muchos de nosotros. Pero no puede seguir el «peloteo» del paciente en rebote rápido para quitárselo de encima.

Y de repente, el germen del interés brota con fuerza expansiva. En Cataluña nunca se extinguió la brasa, y hasta un psiquiatra experto en drogadicción ha llegado a ser catedrático (profesor Casas Brugué). Lo sorprendente es que, donde no parecía haber más que rescoldos sin humo, se desarrolla en pocos años una sociedad científica, al principio sólo madrileña y enseguida española por demanda exterior, que, en menos de un año, pilota un ambicioso estudio epidemiológico y publica un manual, cuyo lanzamiento podría coincidir con un primer congreso de amplia convocatoria. Es grato ver a tantos jóvenes profe-

sionales de tan diversa titulación con tan alto nivel de conocimientos y capaces de su ágil gestión eficiente y eficaz.

Y todos los que participan tienen menos de 20 años en la práctica de su especialidad. Para mí es la cuarta generación contando con la de los psiquiatras de los años cincuenta: Castilla del Pino, Alonso Fernández, Santo-Domingo, Sarró, Bogani, Valenciano-Gaya, Suárez de Puga, Estévez, Freixà i Sant Feliú, Soto Yarritu, y otros injustamente olvidados en este momento.

## Posdata

Presento el libro que tiene en las manos como una exposición del grado de conocimiento, por definición incompleto y parcial, que los autores han logrado sobre una realidad que exige mayor compromiso y unas mínimas estabilización y fijación fenomenológica y conceptual que sirva de marco de referencia en el devenir no conocido.

La actitud científica que lo mueve es intentar mejorarlo y avanzar en este campo, sabiendo que es un proceso inacabable, pero contribuyendo, *hic et nunc*, con lo que hemos aprendido hasta hoy.

Con una prudente actitud crítica y ecléctica hacia las posibilidades que tiene el método científico, y con una equivalente desconfianza hacia las respuestas de índole teológica que para el problema hasta ahora se han propuesto, la coincidencia de dos factores morbosos interactivos es un conflicto complejo de difícil dilucidación causal, quedándole al lector la tarea de enjuiciar lo expuesto para la corrección futura de lo no acertado o discutible. Se hace camino al andar.

Las Navas del Marqués (Ávila), enero de 2006.



# Introducción

Juan Carlos Negrete

---

---

Es un hecho ampliamente demostrado que las personas que padecen trastornos psicóticos crónicos o recurrentes presentan en el curso de sus vidas un riesgo elevado de desarrollar problemas de adicción química. Esta vulnerabilidad se ha hecho más evidente en las últimas décadas, con la propagación del tratamiento de la psicosis en régimen ambulatorio. Se entenderá fácilmente cómo el paciente psicótico, que ahora permanece la mayor parte de su vida en la comunidad y no en servicios de internación, está actualmente mucho más expuesto a dicho riesgo.

Aunque la realidad epidemiológica es ya bien conocida en el ambiente de salud mental, ese conocimiento no parece ejercer aún suficiente influencia sobre la práctica clínica, puesto que en un número importante de servicios psiquiátricos se continúa tratando la psicosis sin considerar debidamente la concurrencia de trastornos adictivos. Tal actitud no sólo deja sin atender un aspecto importante de la problemática clínica del paciente, sino que conspira contra la eficacia misma del esfuerzo terapéutico, pues está comprobado que el abuso de sustancias psicoactivas agrava los síntomas y entorpece la recuperación de la psicosis (Negrete et al., 1986; Verdoux et al., 2005).

Cabe hacerse la pregunta: ¿por qué entonces la omisión? En ciertos casos se trata de una decisión consciente basada en una comprensión equivocada del

trastorno adictivo: algunos profesionales de la salud mental asumen de buena fe que la toxicomanía es enteramente un epifenómeno, un síntoma secundario de la psicosis que cesará espontáneamente una vez que ésta entre en remisión. Otra razón, bastante más común, es un sentimiento de impotencia que lleva a muchos clínicos en salud mental a la inacción: la creencia de que la adicción de sus pacientes psicóticos no tiene posibilidad de mejoría, y, en caso de tenerla, que ellos no son las personas indicadas para ocuparse de eso, sino los especialistas en la materia. Esta actitud derrotista se ve reforzada por la falta de interés en lidiar con el problema que exhiben con frecuencia los mismos pacientes.

Lo cierto es que no existen ambientes más apropiados para el tratamiento de este tipo de doble patología que los servicios de salud mental. Los servicios centrados exclusivamente en la terapia de la adicción —por lo general desprovistos de la experiencia, los recursos y la estructura programática necesarios para ocuparse de la psicosis— no están realmente en condiciones de aceptar pacientes en fase activa del trastorno psiquiátrico. Por ello, las normas actuales de excelencia terapéutica preconizan un tratamiento *integrado*, según el cual las dos patologías deben ser tratadas conjuntamente, dentro de un programa unificado, por un equipo multidisciplinario debidamente capacitado para efectuar ambas intervenciones (Minkoff, 2001; Drake et al., 2004).

En un programa integrado de terapia dual, tanto el tratamiento de la psicosis como el de la toxicomanía sufren alteraciones que los diferencian de sus tratamientos prácticos en servicios separados. El manejo de la toxicomanía muy especialmente no se realiza de la manera habitual, pues un elemento esencial en este tipo de programa integrado es la continuidad de la intervención en el tiempo, sin duración fija preestablecida.

Se reconocen cuatro etapas sucesivas en la terapia dual (Negrete, 2003):

- a) Reclutamiento y retención.
- b) Labor persuasiva o motivacional.
- c) Fase activa de terapia antiadicción.
- d) Mantenimiento del cambio y manejo de la recaída.

El programa debe prever que los pacientes pasarán a través de estas etapas a su propio ritmo, y que algunos sólo conseguirán avanzar al cabo de un esfuerzo muy prolongado. Ya quedó bien demostrado mediante estudios comparativos de evaluación que con el tratamiento integrado se obtienen mejores resultados a largo plazo que ofreciendo ambas terapias separadamente de modo paralelo (Xie et al., 2005).

*Case manager* es el término con el que se designa en inglés al miembro del equipo asistencial que actúa como contacto primario y coordina el programa terapéutico del paciente psicótico crónico. Es la persona encargada de mantener la más estrecha comunicación con él, a fin de proveer asistencia de primera línea y hacer observar fielmente el tratamiento prescrito. La asignación de un «encargado de caso», que se ha impuesto ya como una norma en los servicios ambulatorios de cuidados continuos, es también una pieza clave en la estructura del tratamiento dual integrado.

El currículo terapéutico de los programas duales debe incluir, claro está, los componentes básicos del tratamiento actual de la toxicomanía: actividades motivacionales (p. ej.: sesiones individuales personalizadas y grupos psicoeducativos); terapia cognitiva (p. ej.: reconocimiento de los motivos y riesgos de consumo, proceso de recaída y mecanismos de prevención, manejo del estrés y los afectos negativos); elementos de condicionamiento conductista (p. ej.: incentivos y recompensas en función de la tasa de participación y del logro de objetivos terapéuticos); participación en movimientos de autoayuda (p. ej.: Alcohólicos Anónimos, Narcoadictos Anónimos, Cocaína Anónimos); y farmacoterapia específica.

La coexistencia de una psicosis exige que dichas intervenciones se modifiquen y adapten a las condiciones particulares del paciente dual. El trabajo motivacional, por ejemplo, debe hacer frente a alteraciones funcionales propias de la esquizofrenia, tales como la anhedonia, la abulia, el déficit cognitivo y la desorganización del pensamiento. A pesar de las obvias limitaciones, ya se ha demostrado que, debidamente adaptada, dicha terapia rinde los resultados esperados (Martino et al., 2002; Carey et al., 2002; Drake y Mueser, 2000). Una adaptación similar se requiere en el uso de las terapias cognitivas de la adicción (Haddock et al., 2003).

El adiestramiento en *habilidades sociales* es otro de los componentes de la terapia psicosocial de la psicosis crónica (Mueser y McGurk, 2004; Granholm et al., 2005) que forma parte obligada del tratamiento dual. Al currículo habitual de dicha intervención se le agregan aspectos específicos, como por ejemplo maneras eficaces de responder a la incitación al consumo por parte de otras personas (Jerrell y Ridgely, 1995; Ho et al., 1999).

La participación en programas legos de ayuda mutua —en su mayoría inspirados en la doctrina de las doce etapas de Alcohólicos Anónimos— es un elemento muy importante en la terapia de la adicción, no sólo por su aporte persuasivo y motivacional, sino porque constituyen un recurso inigualado de apoyo

continuo en la prevención de la recaída. El paciente dual, sin embargo, presenta dificultades específicas en dichos programas (Noordsy et al., 1996). Incluso puede verse expuesto a ciertas influencias contraproducentes, como la de personas que adopten una actitud de negación de la enfermedad mental y de crítica hacia el uso de medicamentos psicotrópicos. Por ello se ha modificado la fórmula habitual, creándose sesiones específicas para casos duales, llamados «grupos de doble trastorno», en los cuales los participantes tratan tanto de la psicosis como de la toxicomanía.

Dado que la psicosis es habitualmente un criterio de exclusión en los ensayos clínicos, la farmacoterapia de la toxicofilia en pacientes duales es un aspecto relativamente poco explorado todavía. Hay razones teóricas para asumir que ciertos agentes antiadicción están contraindicados o deben usarse con mucha cautela en estos pacientes (p. ej.: disulfiram). La experiencia clínica, sin embargo, no siempre confirma dicho razonamiento (Pettrakis et al., 2005). El lector encontrará en esta monografía análisis específicos sobre la utilización de los distintos medicamentos disponibles actualmente.

La presente monografía concede también un extenso tratamiento a la cuestión de la farmacoterapia de la psicosis en presencia de toxicomanía. Tal énfasis se justifica ampliamente por el hecho de que el tratamiento farmacológico representa la intervención principal en el manejo clínico del paciente psicótico crónico. Baste señalar aquí la necesidad imperiosa de adaptar la terapia antipsicótica a las condiciones específicas del enfermo dual, cuya avidez toxicofílica, según postulan algunos autores (Kosten, 1997; Krystal et al., 1999; Green, 2005), puede verse aumentada por el uso de ciertos medicamentos. Por ejemplo, se piensa que el paciente optará por consumir más para remediar la merma psíquica y la anhedonia seudoparkinsoniana que causan los neurolépticos de acción bloqueadora más poderosa o persistente sobre los receptores dopaminérgicos D2. Este bloqueo produciría también la sensibilización de dichos receptores (Silvestri et al., 2004), e incrementaría así el efecto de refuerzo positivo que ejerce la acción dopaminérgica de las drogas de abuso. Se ha sugerido entonces la utilización preferencial de los antipsicóticos atípicos, y ya existe alguna evidencia empírica en apoyo de dicha recomendación, sobre todo en referencia a la clozapina (Noordsy y Green, 2003; Green, 2006). Los datos experimentales son todavía limitados porque también en la mayoría de los estudios de fase III con estas drogas se han excluido sistemáticamente los psicóticos con problemas de toxicomanía. El proyecto CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness*), actualmente en curso en los Estados Unidos de América, constituye una importante excepción al incluir casos de comorbi-



lidad (Swartz et al., 2006). Éste es un estudio multicéntrico de gran envergadura (n = 1.460) en el que se compara eficacia, tolerancia y adherencia al tratamiento en pacientes tratados con un neuroléptico típico y cuatro atípicos diferentes. El análisis de los resultados en función de la comorbilidad no se ha publicado aún, pero se espera que esta investigación aporte una valiosa información, no sólo en lo que hace a la eficacia sobre los síntomas de psicosis y adicción, sino también con respecto a los efectos colaterales indeseables de los antipsicóticos atípicos específicamente en el paciente dual (p. ej.: hepatotoxicidad, obesidad, hiperlipidemia, hiperglucemia).

Una precaución importante en la farmacoterapia del psicótico dual, como en la de todo paciente toxicómano, es la necesidad de limitar a la fase aguda del tratamiento el uso de las benzodiazepinas y otras drogas con tolerancia cruzada con el alcohol. Prescritas en forma continua, se corre el riesgo de introducir un elemento más en el repertorio de una politoxicomanía.

Otras constataciones empíricas tienden a sugerir que en casos duales de psicosis afectivas, cuando está indicado el uso de timorreguladores, se debe dar preferencia a compuestos gabaérgicos tales como el ácido valproico, la carbamazepina y el topiramato, sobre el carbonato de litio. Al parecer, éste sería menos eficaz en el trastorno bipolar complicado con una toxicomanía (Kosten y Kosten, 2004).

Queda claro entonces que el tratamiento del trastorno psicótico en pacientes de conducta toxicofílica requiere un tratamiento clínico más cuidadoso que el habitual, con intervenciones terapéuticas específicamente seleccionadas para responder a la problemática compleja que aquéllos presentan.

## Bibliografía

- Carey KB, Carey MP, Maisto SA, Purnine DM. The feasibility of enhancing psychiatric outpatients' readiness to change their substance use. *Psychiatr Serv.* 2002;53(5):602-8.
- Drake RE, Mueser KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis (review). *Schizophr Bull.* 2000;26:105-18.
- Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Rehabil J.* 2004;27(4):360-74.
- Granholt E, McQuaid JR, McClure FS, Auslander LA, Perivoliotis D, Pedrelli P, et al. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):520-9.
- Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(Suppl 6):21-6.
- Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 7):31-5.

- 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 abuse. *Br J Psychiatry*. 2003;183:418-26.
- Ho AP, Tsuang JW, Liberman RP, Wang R, Wilkins JN, Eckman TA, et al. Achieving effective treatment of patients with chronic psychotic illness and comorbid substance dependence. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1765-70.
- Jerrell JM, Ridgely MS. Comparative effectiveness of three approaches to serving people with severe mental illness and substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183:566-76.
- Kosten TA. Enhanced neurobehavioral effects of cocaine with chronic neuroleptic exposure in rats. *Schizophr Bull*. 1997;23(2):203-13.
- Kosten TR, Kosten TA. New medication strategies for comorbid substance use and bipolar affective disorders. *Biol Psychiatry*. 2004;56:771-7.
- Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 1999;35Suppl:35-49.
- Martino S, Carroll K, Kostas D, Perkins J, Rounsaville B. Dual diagnosis motivational interviewing: a modification of motivational interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23:297-308.
- Minkoff K. Developing standards of care for individuals with co-occurring psychiatric and substance-use disorders. *Psychiatr Serv*. 2001;52(1):597-9.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia [Review]. *Lancet*. 2004;363(9426):2063-72.
- Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med*. 1986;16:515-20.
- Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2003;48:14-21.
- Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5:340-6.
- Noordsy DL, Schwab B, Fox L. The role of self-help programs in the rehabilitation of persons with severe mental illness and substance use disorders. *Community Ment Health J*. 1996;32(1):71-81.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and Disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1128-37.
- Silvestri S, Negrete JC, Seeman M, Shammi CM, Seeman P. Does nicotine affect D2 receptor up-regulation?: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(4):312-7.
- 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.
- Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res*. 2005;79(1):69-75.
- Xie H, McHugo GJ, Helmstetter BS, Drake RE. Three-year recovery outcomes for long-term patients with co-occurring schizophrenic and substance use disorders. *Schizophr Res*. 2005;75:337-48.

# 1

## Antipsicóticos en esquizofrenia dual

Néstor Szerman Bolotner

---

### Introducción

Los estudios epidemiológicos comunitarios (Regier et al., 1990) indican que la comorbilidad entre la esquizofrenia y las conductas adictivas es muy alta, cercana al 50 %, tasa casi cuatro veces mayor que la contemplada en la población general. La probabilidad de padecer un trastorno por uso de sustancias aparece como 4,6 veces mayor en sujetos esquizofrénicos que en la población general, y estos enfermos presentan un riesgo de padecer abuso de sustancias seis veces mayor.

El estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) de reciente publicación y tanta trascendencia para la psiquiatría, señala que el 60 % de los sujetos de la muestra usa sustancias de abuso, y que un 37 % presenta evidencias de consumo de alcohol y otras drogas (Swartz et al., 2006).

Es probable que esta alta prevalencia de ambos trastornos refleje, en parte, el solapamiento de factores medioambientales, genéticos y neurobiológicos. Y lo que es más importante, la evolución de estos pacientes es habitualmente peor que la de aquellos esquizofrénicos no consumidores de sustancias de abuso (Xie et al., 2005).

Los patrones de consumo de sustancias en pacientes esquizofrénicos tienen algunas características propias: la dependencia del tabaco es más grave y se desarrolla antes que en la población general (Diwan et al., 1998); el diagnóstico de abuso de alcohol es tan frecuente como el de dependencia (Batel et al., 1993); el uso de cocaína es más intermitente, posiblemente asociado a la presencia de síntomas positivos o negativos (Lysaker et al., 1997), al igual que ocurre probablemente con el cannabis.

## **Hipótesis acerca de la alta prevalencia de la patología dual**

Algunos autores han defendido que el consumo de drogas puede dar lugar al desarrollo de una enfermedad que de otra manera no hubiera aparecido, aunque los datos epidemiológicos y de cohortes no parecen confirmarlo (Dagenhardt, 2003).

La incidencia de la esquizofrenia no se ha modificado en los últimos 30 años, mientras que la prevalencia del consumo de sustancias ha crecido de forma exponencial. Esto pone de manifiesto que este consumo no es suficiente en sí mismo para causar la enfermedad, aunque sí quizás para adelantar su inicio.

Esta alta prevalencia se ha intentado explicar desde el punto de vista clínico como un intento de los pacientes con esquizofrenia por disminuir sus estados de disforia, los síntomas positivos y negativos que presentan y los déficit cognitivos debidos a la enfermedad o a la toma de fármacos neurolépticos, así como para incrementar la actividad mesocortical y mejorar la anhedonia asociada (teoría de la automedicación).

En este sentido, la importancia crucial del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico es compartida tanto por la psicosis como por las conductas adictivas. Se han sugerido formulaciones neurobiológicas en las cuales el alcohol y otras drogas potencian transitoriamente el funcionamiento de este sistema al mejorar la «señalización» mediada por la dopamina (Green et al., 2002).

Sobre estas bases neurobiológicas comunes para la patología dual, se ha planteado también la hipótesis de una vulnerabilidad compartida, apoyada en datos muy diferentes como puede ser la aparición de episodios psicóticos en consumidores de cocaína, que incluso persisten cuando disminuye la frecuencia de consumo. El consumo de cannabis puede asimismo precipitar cuadros agudos o incrementar el riesgo de esquizofrenia en sujetos vulnerables (Arseneault

et al., 2002). De la misma forma, el resto de las drogas pueden provocar, por exceso o por defecto (abstinencia), diversos síntomas psicóticos.

Sin embargo, no todos los episodios psicóticos concomitantes al consumo de drogas son indicativos de esquizofrenia. Una parte de ellos cursa con un «juicio de realidad» sin modificar, lo que facilita el diagnóstico. En otras ocasiones esto no ocurre así y resulta difícil diferenciar una psicosis inducida por drogas de un cuadro de patología dual.

En esta línea de las hipótesis explicativas, se ha formulado también una teoría primaria de la comorbilidad. Ésta sostiene que los sujetos con esquizofrenia sufren una apetencia no específica por las drogas que podría ser paralela a la psicosis, aunque también independiente de ella. De acuerdo con esta interpretación, la inclinación de los sujetos con patología dual a abusar de sustancias psicoactivas es un síntoma adicional de la base neuropatológica subyacente a la esquizofrenia o, en otras palabras, ambas patologías comparten una base neurobiológica común que no es otra que el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico.

## Bases neurobiológicas

En este sistema, la dopamina desempeña un papel clave en la recompensa cerebral y en la modificación de la actividad física y mental, así como en la fisiopatología de algunos trastornos mentales como los que ahora nos ocupan. Comprender el papel que la dopamina ejerce sobre la recompensa humana nos permite entender las consecuencias asociadas a la disfunción de este sistema, considerado el mecanismo final común para las conductas de refuerzo y recompensa. Algunos autores lo han valorado como el «sistema hedónico» (Koob y Le Moal, 1997). En él se ha intentado diferenciar el proceso de «desear el incentivo más relevante» (*motivational salience*) por un lado, y el de «disfrutar el incentivo o estímulo» (placer, gozo) por otro, y se ha señalado que sus sustratos neurobiológicos pueden alterarse o desajustarse (Berridge y Robinson, 1998).

Autores tan importantes en estos últimos años para la comprensión de los mecanismos de acción de los antipsicóticos como Kapur han conceptualizado la psicosis como un trastorno aberrante de la selección de estímulos (*aberrant salience*), en el cual la alteración dopaminérgica es su mediador pero no su causa (Kapur, 2003).

## Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia comprende dos ideas distintas:

1. Hipótesis dopaminérgica de la psicosis. Todos los psicoestimulantes, como la cocaína, que aumentan la disponibilidad de la dopamina extracelular, pueden empeorar o desencadenar una psicosis. Kapur afirma que ello no significa que la responsabilidad sea exclusiva de la dopamina, sino que ésta podría ser primaria.
2. Hipótesis dopaminérgica de la acción de los antipsicóticos. Estos fármacos modulan los receptores de dopamina D2, hipótesis ahora bien establecida por los estudios de neuroimagen (Kapur y Remington, 2001). Se sabe que alteran el impulso para obtener comida o el deseo sexual sin modificar el placer asociado, es decir, cambian el desear más que el gustar. La dopamina desempeñaría un papel esencialmente mediador en esta atribución de significación (*salience*) a estímulos internos y externos, a los acontecimientos y pensamientos que atraen la atención, impulsan a la acción e influyen en la conducta orientada a un fin por su asociación con el premio o castigo (López-Ibor, 2004). Los antipsicóticos ejercerían así su acción antipsicótica al suprimir la preeminencia de los estímulos (*motivational salience*) originados en experiencias anormales y, de esta manera, proveer de una plataforma para la resolución psicológica de los síntomas (Kapur, 2004). En palabras de Laborit, Delay y Deniker en la década de los cincuenta «los antipsicóticos crean un estado de indiferencia hacia el contenido de la psicosis».

## Hipótesis dopaminérgica de las conductas adictivas

El consumo crónico de sustancias produce un efecto contrario al aumento de dopamina que se da con su consumo agudo, y ésta aparece reducida en las áreas mesolímbicas y la corteza cerebral prefrontal, lo que se ha interpretado como resultado de una serie de respuestas compensatorias homeostáticas encaminadas a devolver la normalidad al sistema neural (Casas et al., 2004). No obstante, la disminución de dopamina causante de anhedonia y disforia también puede ser previa al consumo, y representar un rasgo constitucional de vulnerabilidad para la adicción (Dackis y O'Brien, 2005; Van Nimwegen et al., 2005).

## Síntomas negativos en conductas adictivas y esquizofrenia

La disminución de la transmisión dopaminérgica se ha intentado relacionar con la clínica que acompaña a las conductas adictivas. No sólo con la disforia y depre-

sión de la abstinencia, sino también con los síntomas negativos que se manifiestan tras largos períodos de consumo de sustancias psicoactivas (Szerman, 2003).

Existen indicios que implican de forma directa al sistema dopaminérgico en la etiopatogenia de los síntomas negativos, específicamente a una hipoactividad en la corteza prefrontal, como confirman estudios de neuroimagen, así como que esta baja actividad metabólica cerebral puede ser revertida con agonistas dopaminérgicos como la dextroanfetamina.

Los síntomas negativos constituyen un componente integral de la esquizofrenia, pero no son específicos de esta enfermedad (Álvarez y Giner, 2004). La afectividad debilitada con su restricción emocional, la abulia y apatía con energía reducida, la falta de atención, la alogia con lenguaje empobrecido y la anhedonia con la dificultad para experimentar placer, junto a una desmotivación general, son síntomas observados en sujetos con esquizofrenia, dependencia de drogas o ambas patologías. También es un hecho que, en ocasiones, es difícil dilucidar si algunos de estos síntomas negativos no son premórbidos a la conducta adictiva antes que «defectuales», y consecuencia de largos períodos, en ocasiones toda la vida, de consumo de sustancias psicoactivas.

## **Tratamiento con antipsicóticos de los psicóticos duales**

La dualidad de la clínica y la neurobiología plantea interrogantes acerca de la utilización de psicofármacos que, como los antipsicóticos, actúen fundamentalmente en el sistema dopaminérgico.

Aunque es un tema controvertido, existe el convencimiento de que todos los antipsicóticos presentan la misma eficacia para la esquizofrenia. Sin embargo, los metaanálisis, aunque no todos los revisados, han mostrado que los nuevos antipsicóticos son más efectivos que los convencionales (Leucht y Davis, 2005). Estas dudas aumentan enormemente al tratarse de psicóticos duales, ya que entonces los mecanismos diferenciales como la disociación más rápida del receptor dopaminérgico D2 u otros efectos sobre receptores diferentes, tanto dopaminérgicos (D3, D4) como serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos, etc., cobran más relevancia.

Por otra parte, pacientes psicóticos que fuman tabaco o cannabis se exponen a la inducción enzimática que producen estas sustancias (tabla 1), con lo que se

da una aceleración en la eliminación de los fármacos antipsicóticos y se modifican sus niveles terapéuticos a las dosis habituales (Silvestri et al., 2000).

Desde el punto de vista clínico, se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos duales presentan un curso más tórpido de la enfermedad, padecen más síntomas positivos y menos negativos comparados con esquizofrénicos que no consumen sustancias, y responden peor a la medicación antipsicótica, ya sea haloperidol u olanzapina (convencionales o atípicos), en las primeras 12 semanas de tratamiento (Green y Tohen, 2004).

Todos estos datos serán completados cuando se conozcan más resultados del ya mencionado estudio CATIE (Lieberman et al., 2005) en esquizofrénicos duales, que serán publicados próximamente.

### Neurolépticos convencionales

Los neurolépticos, antipsicóticos convencionales, al bloquear los receptores dopaminérgicos de forma más persistente, generan una hipofunción del sistema de recompensa. Este hecho afecta a las respuestas motivacionales y emocionales de la situación asociada a la recompensa más que a la capacidad de experimentar placer (Heinz, 2002). Todos los antipsicóticos van a actuar sobre un sistema dopaminérgico en el que la desinhibición de la dopamina subcortical y prefrontal puede estar inducida por diferentes situaciones como el estrés, o por dar preeminencia (*salience*) a estímulos irrelevantes como ocurre en la psicosis, pero también por dar esta preeminencia a estímulos asociados al uso de alcohol y otras drogas.

En la línea del papel clave de la corteza prefrontal en estos trastornos psiquiátricos, se valoró en animales de experimentación la administración de diferentes antipsicóticos. Se encontró que mientras los convencionales como el haloperidol fracasaron en aumentar la dopamina en el cíngulo anterior de la corteza prefrontal, los atípicos aumentaron las concentraciones extracelulares de dopamina, de noradrenalina y de acetilcolina (Lacroix et al., 2003).

En la pasada década surgieron los primeros trabajos sobre sujetos dependientes. Destaca un ensayo controlado con haloperidol frente a placebo en 16 pacientes alcohólicos en el que se observó una disminución del deseo de consumir (*craving*) en los tratados con haloperidol (Modell et al., 1993). Tiapride, otro antagonista D2, demostró en otro ensayo controlado con placebo con 54 pacientes alcohólicos, menores niveles de consumo de bebida de forma significativa (Shaw et al., 1994). También se ha señalado la baja incidencia de efec-



tos extrapiramidales con tiapride en pacientes alcohólicos (Peters y Faulds, 1994).

En la línea de la experimentación, se comprobó que en animales previamente adictos a cocaína, la administración de neurolépticos convencionales incrementó la autoadministración de la droga, probablemente por una atenuación del refuerzo de estas sustancias (Goeders, 1997). En estudios realizados con sujetos psicóticos también tiende a confirmarse esta peor evolución de los esquizofrénicos respecto al consumo de sustancias como el tabaco al utilizar haloperidol (McEvoy et al., 1995). En otro ensayo piloto se comprobó que al discontinuar la medicación neuroléptica (antipsicóticos convencionales) en esquizofrénicos duales, éstos presentaban resultados significativamente disminuidos en cuanto al deseo de consumir cocaína, y que al presentar síntomas psicóticos nuevamente y añadirseles un antipsicótico atípico como la quetiapina, no aumentó el deseo por las drogas, a diferencia de aquellos que siguieron el tratamiento con los convencionales (Brown et al., 2003). Otros estudios han reafirmado esta idea de que los antipsicóticos atípicos se asocian con menor uso de sustancias comparados con los convencionales (Scheller-Gilkey et al., 2003).

## Antipsicóticos atípicos

### Clozapina

A mediados de los años noventa comenzaron a surgir informes de disminución del uso de sustancias al utilizar antipsicóticos atípicos o de nueva generación. Los principales datos provenían de la utilización de la clozapina, un antipsicótico con acción sobre receptores de dopamina D1, D2, y D4, y sobre los sistemas serotoninérgico, adrenérgico, colinérgico e histaminérgico.

En un estudio abierto con 151 pacientes duales con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, presentaron tasas de remisión del consumo de sustancias un 67-79 % de los tratados con clozapina, frente a un 34 % de los tratados con antipsicóticos convencionales (Drake et al., 2000). Se ha planteado que el mecanismo de acción sobre receptores de serotonina 5HT<sub>3</sub>, el mismo sobre el que actúa el ondansetron, al cual se han atribuido propiedades *anticraving*, podría ser el responsable de esta acción beneficiosa (Potvin y Stip, 2003).

Existen evidencias de que la clozapina puede también reducir el consumo de cocaína y cannabis (Zimmet et al., 2000). Éstas y otros estudios con este fár-

maco llevaron a un consenso entre los expertos de que se trataba del fármaco de elección en estos pacientes. Sin embargo, las restricciones, controles periódicos y precauciones que se deben observar con esta molécula, han puesto en evidencia que no puede ser una primera opción para los pacientes duales. Esto ha generado un renovado interés por los nuevos antipsicóticos que han ido apareciendo en los últimos años, lo que ha dado lugar a nuevos ensayos con casi todos ellos en pacientes duales. En general hay pocos estudios controlados y prospectivos, y los existentes cuentan con pequeñas muestras de pacientes (Rubio y Casas, 2001).

### Olanzapina

Este fármaco, en cierto modo un análogo de la clozapina aunque con notables diferencias, mostró en estudios experimentales ser capaz de atenuar la preferencia de plaza condicionada a cocaína y disminuir de manera dosis dependiente la autoadministración de esta droga en ratas (Meil y Schechter, 1997).

En humanos ha sido objeto incluso de ensayos en sujetos con dependencia del alcohol sin esquizofrenia. Aunque algunos estudios abiertos mostraron cierta eficacia, un estudio controlado frente a placebo no confirmó estas primeras impresiones, y los resultados no demostraron eficacia en recaídas u otras variables relacionadas con la dependencia del alcohol (Guardia et al., 2004).

Después de varios estudios abiertos en psicóticos duales en los que se utilizó olanzapina con buenos resultados, se han comenzado a publicar ensayos controlados con resultados contradictorios. En uno de ellos se trata con haloperidol u olanzapina de forma aleatorizada 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 las hipótesis previas (Sayers et al., 2005). En otro ensayo controlado de 6 semanas de duración con 31 pacientes similares y comparando los mismos fármacos, el resultado fue que el grupo con olanzapina mostró respecto al haloperidol mejor puntuación en el *craving* y menos resultados positivos de tóxicos en orina, tal y como esperaban los autores de este pequeño pero riguroso estudio (Smelson et al., 2006).

### Amisulpride

Quizás por su origen francés, no se dispone de estudios con este antipsicótico atípico de acción selectiva sobre receptores dopaminérgicos D2 y D3, aunque se han presentado casos aislados en psicóticos duales (Szerman y Peris,

2004). Su mecanismo de acción relevante sobre receptores de dopamina D3 puede plantear dudas teóricas sobre su papel positivo en esta patología dual.

### Quetiapina

Existen algunos trabajos que señalan beneficios en la utilización de este fármaco en sujetos con dependencia de sustancias (Sattar et al., 2004). En otros estudios (Brown et al., 2003) se encuentra mejoría en el *craving* a psicoestimulantes en pacientes psicóticos adictos a estas sustancias al discontinuar un neuroléptico convencional y administrar quetiapina.

### Ziprasidona

En modelos animales de adicción a la cocaína, la ziprasidona atenúa los efectos letales de la cocaína (Cleveland et al., 2005).

### Aripiprazol

Este agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y serotonina 5HT1A, al tiempo que antagonista 5HT2A, ha sido objeto de especulaciones teóricas sobre su utilidad en alcohólicos (Kenna, 2003).

En un estudio abierto con 7 pacientes con dependencia de anfetaminas los resultados fueron modestos (Lile et al., 2005). En otro estudio piloto con 10 pacientes esquizofrénicos con dependencia de cocaína, el resultado de la mejoría en síntomas psicóticos se relacionó con la disminución del *craving* para cocaína y alcohol (Beresford, 2005). En un ensayo con 21 pacientes psicóticos duales en los que se sustituyó su antipsicótico previo por aripiprazol, se observó en 17 alcohólicos un descenso en el dinero gastado en alcohol y en el *craving*, mientras que en 9 adictos a la cocaína se redujo el *craving* pero no el consumo (Brown et al., 2005).

### Risperidona

Este antipsicótico atípico ha sido también objeto de numerosos estudios en ambas patologías. En un estudio abierto y prospectivo en el que fue utilizado en el tratamiento de pacientes con trastornos psicóticos y abuso de opiáceos, se observó que un 50 % de los sujetos redujeron su consumo de éstos (Casas et al., 2001). Como tratamiento de la conducta adictiva a cocaína sin psicosis los resultados han sido contradictorios, ya que mientras en algún estudio disminuyó el deseo de consumir cocaína en pacientes abstinentes (Roy et al., 1998),

en otros dos ensayos controlados no se confirmó esta reducción (Grabowski et al., 2000; Smelson et al., 2004). Por otro lado, recientes estudios abiertos señalan que la risperidona disminuye las recaídas en el abuso de sustancias en mayor proporción que los fármacos convencionales en pacientes con esquizofrenia y abuso de sustancias (Rubio et al., 2006; Smelson et al., 2002).

### *Risperidona inyectable de liberación prolongada*

Este fármaco es el primer antipsicótico atípico en presentación inyectable de larga duración. Debido a su perfil farmacológico y farmacodinámico, parece posible que pueda ser eficaz en el tratamiento de pacientes que presenten trastornos por consumo de sustancias y patología psicótica con clínica conductual grave y dificultad en el cumplimiento del tratamiento farmacológico y del seguimiento clínico. No obstante, como afirma la *Guía práctica de la Asociación Americana de Psiquiatría sobre trastornos por uso de sustancias* en su reciente segunda edición (Work group on substance use disorders, 2006), no disponemos de estudios de comparación directa entre los neurolépticos de liberación prolongada de primera generación y los nuevos agentes de segunda generación.

Se ha demostrado que la risperidona inyectable de liberación prolongada mejora los síntomas de la esquizofrenia en pacientes estables tratados previamente con antipsicóticos típicos o atípicos (Möller et al., 2005). Sin embargo, cada vez se están realizando más trabajos con risperidona inyectable de liberación prolongada en pacientes con patología dual. Es de reseñar un estudio reciente hecho en España con 115 pacientes esquizofrénicos duales en el que se comparó risperidona inyectable de larga duración (42,5 mg de Risperdal Consta<sup>®</sup> bisemanal + 3,4 mg/día de risperidona oral) frente a zuclopentixol *depot* (200 mg de zuclopentixol *depot* cada 21 días + 15-38 mg/día de zuclopentixol oral) durante 6 meses. Los resultados fueron significativamente mejores para la risperidona de larga duración en cuanto al abuso de sustancias y los síntomas de la esquizofrenia, con mejor aceptación por parte de los pacientes duales como factor determinante (Rubio et al., 2006). En otro trabajo sobre risperidona inyectable de liberación prolongada realizado con 34 pacientes con patología dual grave, principalmente con psicosis, se observó una disminución tanto en el *craving* como en la frecuencia de consumo de diversas sustancias, como alcohol y principalmente 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) (Batllé et al., 2006).

## Efectos farmacocinéticos de algunas drogas sobre los antipsicóticos

No debemos olvidar que los pacientes psicóticos duales tienen una alta prevalencia conjunta de tabaquismo y de consumo de cafeína, habitualmente en cantidades muy elevadas. Esto puede afectar al metabolismo de los fármacos antipsicóticos, lo que se debe tener en cuenta en un posible ajuste de sus dosis (tabla 1).

Tabla 1. Efectos metabólicos de la cafeína y el tabaco sobre los fármacos antipsicóticos

Fármaco	Metabolismo	Efecto del tabaco	Efecto de la cafeína
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	0	0
Clozapina	CYP1A2, UGT	DN >50 % FC: 1,5-2,5	AN FC: 0,6
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A5, UGT	DN: 0-20 %	Ninguno conocido
Olanzapina	CYP1A2, UGT	DN: 40 %	AN
Risperidona	CYP2D6, CYP3A4	0	0
Quetiapina	CYP3A4	0	0
Ziprasidona	Aldehído oxidasa, CYP3A4	0	0

AN: ascenso de niveles; DN: descenso de niveles; FC: factor de corrección; UGT: glucuronosil transferasa (Tomado de Pinninti et al., 2005)

De la misma forma, el uso concomitante de metadona puede hacer necesario el ajuste de dosis con fármacos que, como la quetiapina, comparten sistemas enzimáticos en su metabolismo.

## Conclusiones

La investigación sobre el tratamiento psicofarmacológico óptimo para los pacientes esquizofrénicos que abusan o dependen de sustancias psicoactivas como el alcohol y otras drogas está todavía en sus inicios. La investigación reciente de las neurociencias destaca la disfunción compartida por la esquizofrenia y las

adicciones del sistema de recompensa cerebral localizado en el cerebro medio y en conexión con la corteza prefrontal.

El tratamiento integrado de estos pacientes esquizofrénicos duales con antipsicóticos puede o no mejorar el consumo de sustancias, pero con un tratamiento inadecuado es menos probable que los resultados sobre la conducta adictiva y los síntomas esquizofrénicos sean exitosos.

La mayoría de los estudios destacan que estos pacientes, en relación a los psicóticos no duales, presentan porcentajes altos de mal cumplimiento terapéutico o baja adherencia al tratamiento psicofarmacológico, presentan mayor impulsividad y búsqueda de sensaciones y toleran peor los neurolépticos o antipsicóticos convencionales como el haloperidol, que pueden inducir disforia y agravar el *craving* y el consumo de drogas. Dado el perfil de estos pacientes, los antipsicóticos atípicos, y dentro de este grupo quizás en especial los inyectables de larga duración, podrían constituir una alternativa terapéutica a tener en cuenta, ya que combinan el cumplimiento asegurado de los inyectables con la eficacia sobre un mayor espectro de síntomas y la mejor tolerabilidad propias de los antipsicóticos atípicos.

Pueden presentarse problemas farmacocinéticos de inducción enzimática de los antipsicóticos que requieran ajustes de dosis, ya que de otra manera podrían resultar «menos eficaces».

Limitada evidencia sugiere que la clozapina podría ser el fármaco más asociado a la reducción del consumo de sustancias. Sin embargo, las restricciones en su utilización obligan a considerar el resto de los antipsicóticos atípicos por varias razones:

1. Actúan de forma preferente sobre el sistema de recompensa y provocan pocos efectos extrapiramidales.
2. Se disocian rápidamente del receptor dopaminérgico D2.
3. Parecen ser más efectivos sobre los síntomas negativos.
4. Por su acción diversificada sobre receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y otros, pueden mejorar el humor y la ansiedad.
5. Tienen un impacto positivo sobre la cognición.

Condiciones todas ellas suficientes como para considerarlos los más apropiados hasta poder dilucidar en ensayos controlados con mayor número de pacientes cuáles son los fármacos más adecuados.

## Bibliografía

- Álvarez E, Giner J. Síntomas negativos de la esquizofrenia. Clínica y Tratamiento. En: Baca E, Roca M, editores. Dopamina y esquizofrenia. Barcelona: Ediciones Mayo; 2004. p. 173-85.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Br Med J*. 2002;325:1212-3.
- Batel P, Lejoyeux M, Ades J. Prevalence and severity of alcoholism among schizophrenics: a clinical study. *ESBRA 4th Congress*; 1993 June 2-5; Ligure, Italy. Pergamon Press; 1993. p. 242.
- Batlle E, Andrés I, Bastardas J, Fernández T, Ferrer J, Lozano L, et al. Patología dual y risperidona de larga duración: Efectos sobre craving y consumo de sustancias. Resumen de ponencias de las XXXII Jornadas Nacionales Socidrogalcohol; 2005 Feb 24-26; Ciudad Real, España. *Adicciones*. 2006;17(Suppl 1):64.
- Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfors J, Beresford H. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence. A pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:363-6.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;28:309-69.
- Brown SE, Nejtck 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;23:384-8.
- 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;66:756-60.
- Casas M, Gutiérrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. Risperidona en el tratamiento de pacientes psicóticos con abuso y dependencia de opiáceos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29:380-5.
- Casas M, Prat G, Roncero C, et al. Sistemas dopaminérgicos y trastorno por dependencia de sustancias psicoactivas. En: Baca E, Roca M, editores. Dopamina y esquizofrenia. Barcelona: Ediciones Mayo; 2004. p. 121-39.
- Cleveland NJ, Dewitt CD, Heard K. Ziprasidone pre-treatment attenuates the lethal effects of cocaine in a mouse model. *Acad Emerg Med*. 2005;12:385-8.
- Dackis C, O'Brien C. Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. *Nat Neurosci*. 2005;11:1431-6.
- Dagenhardt L. The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychol Med*. 2003;33:3-6.
- Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs. mood disorders. *Schizophr Res*. 1998;33:113-8.
- Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26:441-9.
- Goeders NE. A neuroendocrine role in cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22:237-59.

- Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, et al. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:305-10.
- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002;1:129-39.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Res*. 2004;66:125-35.
- Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardus M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:736-45.
- Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia. Psychopathological and behavioural correlates. *Eur Psychiatry*. 2002;17:9-16.
- Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry*. 2001;50:873-83.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13-23.
- Kapur S. From dopamine to salience to psychosis. Why antipsychotics are anti"psychotic". In the symposium "The role of dopamine in health and illness: from science to practice" New York APA annual meeting; 2004.
- Kenna G. Rationale for use of aripiprazole for alcohol dependence treatment. *Drugs Future*. 2003;28:1227-35.
- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997;278:52-8.
- Lacroix LP, Hous ME, Shah AJ, Hagan JJ, Heidbreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:839-49.
- Leucht S, Davis JM. ¿Existen diferencias en eficacia entre los fármacos antipsicóticos de nueva generación? *Int J Psychiatry Clin Pract (Ed. española)*. 2005;4:233-5.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
- Lile JA, Stoops WW, Vansickel AR, Glaser PE, Hays LR, Rush CR. Aripiprazole attenuates the discriminative-stimulus and subject-rated effects of D-Amphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:2103-14.
- López-Ibor JJ. Sistema dopaminérgico: una visión integral. En: Baca E, Roca M, editores. *Dopamina y esquizofrenia*. Barcelona: Ediciones Mayo, S.A.; 2003. p. 1-17.
- Lysaker PH, Bell MD, Bioty SM, Zito WS. Cognitive impairment and substance abuse history as predictors of the temporal stability of negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185:21-6.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 1995;119:124-6.
- Meil WM, Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol*. 1997;340:17-26.



- 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;17:234-40.
- Möller HJ, Llorca PM, Sachettin E, Martin SD, Medori R, Parellada E, StoRMi Study Group. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20:121-30.
- Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs.* 1994;47:1010-32.
- Pinninti NR, Mago R, de León J. Coffee, cigarettes and meds: What are the metabolic effects? *Psychiatric Times.* 2005;22:20-3.
- Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:121-32.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* 1990;264:2511-8.
- Roy A, Roy M, Smelson DA. Risperidone, ERG and cocaine craving. *Am J Addict.* 1998;7:90.
- Rubio G, Casas M. Treatment of schizophrenia in subjects with substance use disorders: A review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001;29:124-30.
- Rubio G, Martínez I, Ponce G, López-Muñoz F, Alamo C, Jiménez-Arriero MA, et al. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity: a long-term, randomized, controlled, single-blind crossover study. *Eur J Psychiatr.* En prensa. 2006.
- 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;51:531-9.
- Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29:452-7.
- 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;193:379-86.
- Scheller-Gilkey G, Woolwine BJ, Cooper I, Gay O, Moynes KA, Miller AH. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2003;29:553-66.
- 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;165:515-23.
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology.* 2000;152:174-80.
- Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry.* 2002;47:671-5.
- Smelson DA, Williams J, Ziedonis D, Sussner BD, Losonczy MF, Engelhart C, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of risperidone for decreasing cue-elicited craving in recently withdrawn cocaine dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 2004;27:45-9.

- 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;26:9-12.
- 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;194:164-72.
- Szerman N. Patología Dual. En: Álvarez E, editor. *Actualización en esquizofrenia.* Barcelona: SCM; 2003.
- Szerman N, Peris L. Amisulpride: Dual action antipsychotic?. Two-case report. *American Academy of Addiction Psychiatry 15th Annual Meeting & Symposium; 2004 Dec 9-12; San Juan, Puerto Rico; 2004.*
- Van Nimwegen L, de Haan L, Van Beveren N, Van den Brink W, Linszen D. Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111(Suppl 427):35-42.
- Work group on substance use disorders: Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, Rounsaville BJ, George TD, Strain EC, et al. *Treatment of patients with substance use disorders, second edition.* American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2006;163(Suppl 8):5-82.
- Xie H, McHugo GJ, Helmstetter BS, Drake RE. Three-year recovery outcomes for long-term patients with co-occurring schizophrenic and substance use disorders. *Schizophr Res.* 2005;75:337-48.
- Zimmer 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;20:94-8.

# 2

## Agonistas opiáceos en esquizofrenia dual

Enriqueta Ochoa Mangado

---

### Introducción

Los programas de mantenimiento con metadona (PMM) son actualmente la alternativa terapéutica más ampliamente utilizada en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Son generalmente de larga duración, y suelen aplicarse a adictos con múltiples patologías concomitantes, tanto orgánicas como psiquiátricas, lo cual supone la utilización conjunta de metadona con un gran número de fármacos (Duro et al., 1995; Fernández-Miranda et al., 1994).

La utilización de antipsicóticos en adictos a opiáceos en PMM es frecuente en la práctica clínica. Esto se debe a la reiterada coexistencia con la dependencia de un trastorno psiquiátrico que requiere su empleo, al creciente uso de antipsicóticos en situaciones derivadas del consumo, ya sea de estimulantes o de depresores del SNC, en pacientes en PMM, y a la utilización de estos fármacos en trastornos de conducta secundarios a un trastorno mental orgánico o a trastornos de personalidad asociados.

Las tasas de codiagnóstico de esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias varían según los diversos estudios epidemiológicos. Estudios en población general como el ECA (*Epidemiological Catchment Area study*) refieren que

el 6,8 % de los dependientes de drogas ilegales padecen esquizofrenia (Regier et al., 1990), y que un 47 % de los sujetos con diagnóstico de esquizofrenia presentan algún trastorno por uso de sustancias, con una *odds ratio* respecto a los sujetos sin esquizofrenia de 4,6 (Weller et al., 1988). Los estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia muestran que la prevalencia de dependencia de opiáceos oscila entre el 4-7 % (Arias et al., 1997; Brunette et al., 1997), y tasas muy superiores al 0,4-1 % referidos a población general. En los dependientes de opiáceos se describen tasas de prevalencia de esquizofrenia de alrededor del 1 % (Ochoa y Vicente, 1996; Limbeek et al., 1992), comparables a la prevalencia en la población general, aunque es posible que se infradiagnostique por la modificación de la fenomenología psicótica que inducen los opiáceos (Pérez de los Cobos y Casas, 1992).

## Consideraciones sobre el tratamiento en los pacientes duales

La asociación de esquizofrenia y adicción a sustancias plantea importantes dificultades diagnósticas y terapéuticas. Los esquizofrénicos con dependencia de sustancias concomitantes cumplen peor el tratamiento antipsicótico (Arias et al., 1997) y presentan marcada sensibilidad a los efectos de las sustancias psicoactivas. Por ello, el consumo de estas drogas constituye una de las mayores complicaciones de los trastornos psicóticos. Su tratamiento es uno de los retos que tienen planteados los dispositivos asistenciales (Johnson, 1997).

El tratamiento farmacológico de los trastornos asociados a una drogodependencia es, en líneas generales, semejante al que se realiza en los trastornos psicóticos sin abuso de sustancias. Como norma, en todo cuadro psicótico se deben prescribir fármacos antipsicóticos a dosis terapéuticas. En principio no está contraindicado ningún psicofármaco, aunque su uso en los pacientes duales requiere considerar las posibles interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico con las drogas de abuso o con otros fármacos que reciban estos pacientes (Miller y Guttman, 1997).

## Acción de los opiáceos sobre síntomas psicóticos

Los opiáceos producen una reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo y un empeoramiento con la abstinencia, dado su efecto antipsicótico (Pérez de los Cobos y Casas, 1992; Schmauss et al., 1987; Brizer et al., 1985).

Los estudios sobre prevalencia de trastornos psicóticos en pacientes en mantenimiento con metadona indican que este tipo de trastornos suele presentarse bien como reagudización de una psicosis previa, o bien provocados por el consumo de diferentes drogas, así como que la disminución de la dosis del agonista puede aumentar la agresividad y la ideación paranoide (Pérez de los Cobos y Casas, 1992). Por esto, los PMM están especialmente indicados en los psicóticos con consumo de opiáceos. En los pacientes con metadona y sintomatología psicótica es posible y deseable incrementar la dosis de este opiáceo para utilizar su efecto antipsicótico (Brizer et al., 1985), además de añadir fármacos neurolépticos o incrementar sus dosis (Ávila y Álvarez, 1999).

## Elección del antipsicótico

La elección del antipsicótico (tipo, dosis de inicio y de mantenimiento, retirada) precisa considerar la sintomatología presentada, el tipo de dependencia, las respuestas previas al tratamiento, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente por una medicación determinada y la vía de administración prevista. En general, se recomienda evitar dosis muy elevadas que produzcan efectos secundarios como la acatisia, que pueden llevar al adicto a consumir como forma de controlar estos síntomas, además de favorecer el incumplimiento del tratamiento. Los adictos a opiáceos y estimulantes presentan hipersensibilidad a diversos efectos secundarios de los antipsicóticos, como la señalada acatisia. Por ello se utilizan con mucha frecuencia los antiparkinsonianos, a pesar de que estos fármacos pueden convertirse en droga de abuso, dado que parecen mejorar algunos síntomas negativos y poseen efecto euforizante (Soler, 1993). Siempre que sea posible se deben administrar medicaciones con un bajo potencial de abuso y una relativa seguridad en las sobredosis, por lo que es preferible minimizar el uso de anticolinérgicos. Han de evitarse las dosis subterapéuticas y utilizar la dosis mínima eficaz, que no es probable que cause efectos secundarios graves (Soler y Gascón, 1999). Los factores antes señalados (efectos extrapiramidales, necesidad de antiparkinsonianos, potenciación del efecto de euforizantes, etc.) han potenciado en pacientes con patología dual la utilización de antipsicóticos atípicos (Santo-Domingo, 2000; San y Casas, 2002; Rubio et al., 2001).

Los antipsicóticos atípicos son eficaces en los síntomas de la psicosis. Producen escasas alteraciones cognitivas y menos efectos secundarios que los clásicos, con lo que mejoran la calidad de vida de estos pacientes (Meltzer, 1999). Su buena tolerancia y perfil de escasos efectos secundarios, principalmente extra-

piramidales, a dosis clínicamente eficaces, los convierten en fármacos de primera elección en el tratamiento de estos pacientes, dentro de las diferentes características de cada uno de ellos. Ninguno presenta interacciones significativas con la metadona ni con las drogas de abuso (Santo-Domingo, 2000; San y Casas, 2002).

En los pacientes dependientes de opiáceos, los neurolépticos clásicos de alta potencia como el haloperidol pueden desencadenar un síndrome de abstinencia a opiáceos al inicio del tratamiento antipsicótico, por lo que se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos (Pérez de los Cobos y Casas, 1995; Ávila y Álvarez, 1999). También se han descrito casos en los que la risperidona a altas dosis, sin modificar la dosis de opiáceo, precipitó un síndrome de abstinencia a opiáceos que revirtió al retirar el antipsicótico (Wines y Weiss, 1999). Durante el tratamiento de la abstinencia de opiáceos, los fármacos alfa-2-agonistas pueden producir un incremento de la inquietud y, al ser retirados, inducir una recidiva de la sintomatología psicótica. Por ello, al realizar la desintoxicación en pacientes psicóticos dependientes de opiáceos es preferible utilizar antipsicóticos y benzodiazepinas.

Algunos estudios han tratado de relacionar la dosis de metadona recibida con diferentes trastornos psiquiátricos para los cuales se administraba otra medicación de forma concomitante, sin encontrar relación significativa con ninguno de estos trastornos (Fernández-Miranda et al., 2001).

## **Cocaína en pacientes duales en programas de mantenimiento con metadona**

El consumo de cocaína es cada vez más frecuente entre los pacientes en PMM. Los pacientes en PMM que consumen cocaína y heroína (y no alcohol y benzodiazepinas) pueden precisar elevadas concentraciones plasmáticas de metadona. Los consumidores de alcohol requieren una dosis de metadona mucho mayor todavía, y presentan concentraciones plasmáticas disminuidas en relación a la dosis. Los consumidores de benzodiazepinas son los que utilizan dosis medias de metadona más elevadas con concentraciones plasmáticas también altas. Esto apoya que son las benzodiazepinas los fármacos que más interfieren en el metabolismo de la metadona (Del Pino et al., 2004).

Los psicóticos en PMM que consumen cocaína precisan dosis mayores de antipsicóticos clásicos (D'Mello et al., 1995; Wilkins, 1997), así como una mayor frecuencia del uso de anticolinérgicos que disminuyan el riesgo de alteraciones

motoras, que presentan con más frecuencia. La cocaína, al interactuar con los neurolépticos, aumenta el riesgo de padecer discinesia tardía (Bailey et al., 1997) y otras alteraciones motoras como la distonía aguda (Seibyl et al., 1993; Satel y Swann, 1993; Sevy et al., 1990; Van Harten et al., 1998), posiblemente porque su consumo crónico produce hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Los antipsicóticos clásicos parecen provocar de forma aguda disminución de los efectos de las drogas estimulantes, pero a largo plazo pueden reforzar el consumo de dichas sustancias. Por el contrario, se ha descrito cómo la clozapina (Kosten y Nestler, 1994), la olanzapina (Meil y Schechter, 1997) y la risperidona (Smelson et al., 1997) disminuyen el deseo de consumo en adictos a cocaína. En éstos, el uso de fármacos anticolinérgicos es más frecuente que entre los no adictos (Van Harten et al., 1998; Satel y Swann, 1993; Willkins, 1997).

## Acción de la metadona

La metadona es un potente agonista opiáceo que, al igual que la morfina y la heroína, actúa principalmente sobre los receptores *mu* opioides. Se utiliza clínicamente como mezcla racémica de R y S-metadona para el tratamiento de mantenimiento en adictos a la heroína.

El tiempo de aparición de metadona en plasma es de 10 minutos después de su inyección por vía subcutánea. Presenta una buena absorción gastrointestinal y tras su administración oral el tiempo de aparición en plasma es de 30 minutos, alcanzándose las concentraciones máximas al cabo de 4 horas. Cambios en el pH gástrico pueden aumentar o disminuir la cantidad de metadona que llegue inalterada a la circulación (De Castro et al., 1996). Es liposoluble, por lo que tiende a acumularse en el organismo afectando a procesos celulares.

La vida media plasmática de la metadona tras su administración crónica es de 15 a 47 horas, con una media de 25 horas (Wolff et al., 1994). Sufre una intensa metabolización hepática que permite su inactivación y eliminación del organismo. Mediante las enzimas microsomales hepáticas, por N-demetilación seguida de ciclación, da lugar a sus principales metabolitos (2-etileno-1, 5 dimetil33-difenilpirrolidina y 2etil5metil33-difenilpirrolina). Es el citocromo P450 el sitio primario de demetilación de la metadona y otros opiáceos en el hígado (Iribarne et al., 1997), y se ha descrito la posibilidad de inhibición de este subsistema de inhibición del citocromo P450 por la propia metadona. En la metabolización de la metadona intervienen varias isoformas de este cito-

cromo como la CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19, siendo la CYP3A4 la isoforma más abundante y la principal implicada en este metabolismo (De la Cruz et al., 2003). A su vez, la metadona puede afectar al metabolismo de otros fármacos por inhibición del citocromo P450 2D6, sistema de biotransformación utilizado por numerosos fármacos (Wu et al., 1993).

La unión a las proteínas plasmáticas es elevada (90 %), por lo que la variación en las concentraciones de éstas puede modificar la concentración de metadona activa circulante. Las bajas concentraciones de proteína plasmática disminuyen las concentraciones en plasma del fármaco fijado, sin afectar a la concentración de fármaco libre, ya que éste equilibra con el compartimento tisular. El incremento de alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) puede ser importante en el caso de la metadona, ya que se produce un aumento de la fijación de este fármaco a AAG, con lo que disminuye la concentración libre y puede existir discrepancia entre el nivel plasmático y la respuesta farmacológica (Del Pino et al., 2004).

La velocidad de transformación metabólica de la metadona puede acelerarse o retardarse por un proceso de inducción o inhibición enzimática respectivamente (Murray et al., 1992). Al administrar metadona junto con fármacos inhibidores del metabolismo P450, las concentraciones plasmáticas se elevan hasta obtener un equilibrio dinámico. Se precisa entonces disminuir la dosis de metadona hasta conseguir nuevos niveles plasmáticos adecuados y realizar un nuevo ajuste de dosis cuando desaparezca la sustancia inhibitoria. La estimulación del metabolismo de la metadona produce un estado de aparente tolerancia farmacológica pero no modifica la sensibilidad del organismo al fármaco. El comienzo de la acción inductora es gradual y va a depender de la acumulación del fármaco inductor y de la síntesis de nueva enzima. Se produce una aceleración del aclaramiento de metadona y el final del efecto depende de la eliminación del fármaco inductor y la restauración del nivel normal de la enzima. Por tanto, para establecer una estrategia de medicación, y puesto que no se puede eliminar la administración del fármaco inductor, se considerará la dosis de metadona, el tiempo necesario para alcanzar el nuevo estado de equilibrio y la variación de la respuesta farmacogenética interindividual (López et al., 2001).

Las interacciones medicamentosas pueden ser importantes en los pacientes en PMM (López et al., 2001; Baño et al., 2000). En aquellos que no toman ningún tipo de medicación concomitante no suele alterarse ni la dosis ni sus niveles de forma significativa a lo largo de un año de seguimiento. Sin embargo, medicamentos como la rifampicina y la fenitoína disminuyen los niveles de



metadona al acelerar su eliminación, con lo que provocan sintomatología de abstinencia a opiáceos.

Por ello se recomienda individualizar la dosis. Uno de los instrumentos utilizados para la valoración de las dosis terapéuticas son los niveles plasmáticos (López et al., 2001). Se considera que la dosis de metadona se encuentra en niveles plasmáticos útiles para el tratamiento cuando alcanza cifras por encima de 150 ng/ml, con valores óptimos entre  $250 \pm 100$  ng/ml. Sin embargo, algunos autores señalan que deben encontrarse entre 400-600 ng/ml durante 24 horas, siendo necesarias para suprimir toda acción de un opiáceo y para garantizar un mantenimiento estable (Parrino 1997; Torrens et al., 1998; López et al., 2001).

## Metadona e interacciones medicamentosas

Las enfermedades asociadas más frecuentes en adictos psicóticos en PMM son la hepatitis B, la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las sustancias de abuso más utilizadas por estos enfermos son la heroína, la cocaína, el alcohol y las benzodiazepinas. La hepatopatía por hepatitis B no parece modificar las dosis, pero sí disminuir algo las concentraciones plasmáticas de metadona (Del Pino et al., 2004). La hepatopatía por virus C no parece alterar la relación dosis/concentración plasmática de metadona, aunque algunos pacientes necesitan dosis más altas para conseguir un nivel similar (Del Pino et al., 2004; López et al., 2001). La infección por VIH parece alterar las dosis recibidas, aunque lo que las altera significativamente es el tratamiento antirretroviral, que disminuye de forma importante sus concentraciones plasmáticas (Del Pino et al., 2004). Los tratamientos habituales de la infección por VIH interaccionan con la metadona, pudiendo producir efectos paradójicos, tanto de inducción como de inhibición a nivel del citocromo P450. El ritonavir actúa en primer lugar como inhibidor y se comporta posteriormente como inductor aumentando la biotransformación de metadona (Geletko y Erickson, 2000). La nevirapina disminuye los niveles plasmáticos de metadona e induce síntomas de abstinencia, con lo que requiere incrementos de dosis de alrededor del 20 % (Torrens et al., 1998; Baño et al., 2000). Los pacientes que reciben metadona y zidoduvina reducen el aclaramiento de ésta, por lo que aumenta su concentración y pueden aumentar sus efectos secundarios.

Los antipsicóticos son prescritos con frecuencia en pacientes con infección por VIH, para el tratamiento de problemas psiquiátricos concurrentes o para el

control de trastornos de conducta en el delirium o en otros trastornos orgánicos cerebrales. La frecuente utilización de antirretrovirales y la complejidad de éstos hace imprescindible valorar sus interacciones con los psicofármacos. El tratamiento simultáneo de clozapina con análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa puede potenciar la toxicidad hematológica de ambos fármacos, por lo que se debe evitar su uso conjunto o se deben realizar controles hematológicos muy rigurosos (Mateu et al., 2000). La sensibilidad aumentada de los pacientes con VIH a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos bloqueantes de la dopamina hace que se utilicen con cautela a la hora de administrar dosis altas de algunos de ellos como el haloperidol. A dosis bajas, estos antipsicóticos son seguros y eficaces (Hriso et al., 1991). Los antipsicóticos atípicos han sido utilizados con buenos resultados en el manejo de la agitación de la demencia por VIH con síntomas psicóticos (Singh et al., 1997).

## Estudios con otros agonistas

### Buprenorfina

La metadona es el fármaco más estudiado como tratamiento sustitutivo de la heroína. La diversificación de los tratamientos con opiáceos para distintos subgrupos de pacientes puede aumentar la accesibilidad y la eficiencia de cada uno de ellos (Roncero y Casas, 2005). En España aún no disponemos del tratamiento con buprenorfina fuera del reducido ámbito de la investigación. Éste es un fármaco opiáceo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos cuando se compara con placebo y con otros fármacos opiáceos. Hay datos que apoyan la utilidad de los tratamientos con buprenorfina para algunas tipologías de pacientes (González, 2005). La buprenorfina, a dosis de 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 (Roncero y Casas, 2005). Existen amplias experiencias clínicas acerca de la eficacia y la utilidad de este fármaco en países de nuestro entorno (Auriacombe et al., 2004). Además de ser útil en la reducción del consumo de opiáceos ilegales, reduce los efectos negativos del consumo de drogas, como es la transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas, disminuye la mortalidad de estos pacientes, y presenta una buena tolerancia clínica sin mostrar interacciones significativas con otros fármacos como los antipsicóticos.

## Heroína

Los estudios sobre la prescripción médica de diacetilmorfina inyectable (heroína farmacéutica) para la dependencia de heroína han sido muy polémicos y adolecen de evidentes limitaciones metodológicas. A pesar de ello, su evaluación aporta hallazgos interesantes, ya que sus participantes mejoraron en áreas de salud, consumo de drogas ilegales y actividades delictivas. Así, la prescripción de heroína puede ser útil para algunos de los pacientes que continúan utilizando regularmente heroína ilegal mientras están en mantenimiento con metadona o rechazan otras opciones de tratamiento disponibles. Sin embargo, las investigaciones indican que la administración intravenosa de heroína bajo supervisión médica puede tener efectos secundarios adversos, al producir las inyecciones disminuciones pasajeras pero significativas en la oxigenación sistémica y cortical, muy probablemente secundarias a la depresión respiratoria que causan (Ladewig et al., 2002). Las interacciones con otros fármacos así como datos complementarios de estos estudios están en proceso de investigación.

## Bibliografía

- Arias F, Padín JJ, Fernández-González MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr.* 1997;25(6):379-89.
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13(Suppl 1):17-28.
- Ávila JJ, Álvarez A. Tratamiento de los trastornos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos. *Monografías Psiquiatría.* 1999;4:41-8.
- Bailey L, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1027 patients. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33:177-81.
- Baño MD, Agujetas M, López ML, Guillén JL. La nevirapina induce síntomas de abstinencia en pacientes en programa de mantenimiento con metadona con infección VIH. *Rev Clin Esp.* 2000;200:12-4.
- Brizer DA, Hartman N, Sweeney J, Millman RB. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1106-7.
- Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationship between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185:13-20.
- D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1995;21:257-65.
- De Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiain JM, Cómez E, Garrido MJ, Calvo R. The effects of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of metadone. *Biopharm Drug Dispos.* 1996;17:551-63.

- De la Cruz Pellín M, Esteban J, Gimeno C, Mora E. Interacción entre metadona y antiretrovirales (estavudina, indinavir, ritonavir, nevirapina) y metadona. *Med Clin (Bar)*. 2003;121(1):439.
- Del Pino Lidón C, Varas Soler P. Concentraciones plasmáticas de metadona: su relación con las condiciones clínicas y con los consumos de sustancias de abuso de los pacientes en programa de mantenimiento con metadona. *Trastor Adict*. 2004;6(3):167-75.
- Duro P, Colom J, Casas M. Directrices actuales del tratamiento de mantenimiento con metadona. En: Casas M, Gutiérrez M y San L, editores. *Avances en Drogodependencias*. Barcelona: Citran-Ediciones en Neurociencias; 1995. p. 29-43.
- Fernández-Miranda JJ, Díaz-Suárez J, González MP, Bobes J. Perfil de la población drogodependiente en un programa de mantenimiento con metadona en Asturias. *Adicciones*. 1994;6(1):61-72.
- Fernández-Miranda JJ, González MP, Saiz PA, Gutiérrez CE, Bobes J. Trastornos psiquiátricos en adictos en mantenimiento prolongado con metadona y su influencia en la efectividad del tratamiento. *Actas Esp Psiqu*. 2001;29(4):228-32.
- Geletko SD, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy*. 2000;20(1):93-4.
- González F. Aspectos farmacoeconómicos de los tratamientos con buprenorfina. *Trastor Adict*. 2005;7(1):31-6.
- Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patient with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1558-61.
- Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*. 1997;117:13-23.
- Johnson S. Dual diagnosis of severe mental illness and substance misuse: a case for specialist services? *Br J Psychiatry*. 1997;171:205-8.
- Kosten TA, Nestler FJ. Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference. *Life Sci*. 1994;55:9-14.
- Ladewig D, Dursteler-MacFarland KM, Seifritz E, Hock C, Stohler R. Nuevos aspectos en el tratamiento de la dependencia de la heroína con referencia especial a los aspectos neurobiológicos. *Eur Psychiatry (Ed. española)*. 2002;17(3):163-6.
- Limbeek JV, Wouters L, Kaplan CD, Geerlings PJ, Alem VV. Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *J Subst Abuse Treat*. 1992;9:43-52.
- López ML, Baño MD, Guillén JL. Algoritmo e interpretación de los niveles plasmáticos de metadona. *Trastor Adict*. 2001;3(4):244-55.
- Mateu G, Cendros P, Martín-Santos R, Torrens M. Fármacos antiretrovirales: interacciones con agentes psicotrópicos y efectos secundarios neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología*. 2000;4:23-32.
- Meil WM, Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol*. 1997;340:17-26.
- Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 3)3-7.
- Miller NS, Guttman JC. The integration of pharmacological therapy for comorbid psychiatric and addictive disorders. *J Psychoactive Drugs*. 1997;29:249-54.

- Murray M. P450 enzymes. Inhibition mechanisms, genetic regulation and effect of liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23:132-46.
- Ochoa E, Vicente N. Esquizofrenia en una población de adictos a opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatr Biol.* 1996;3:85-9.
- Parrino MW. State methadone treatment guidelines. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 1992. Versión española: Manual de tratamiento con metadona. Barcelona: Grup IGIA; 1997.
- 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.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* 1990;264:2511-8.
- Roncero C, Casas M. Eficacia clínica de la buprenorfina. *Trastor Adict.* 2005;7(1):23-6.
- Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J, editores. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- San L, Casas M, coordinadores. *Recomendaciones terapéuticas en patología dual.* Barcelona: Ars Médica; 2002.
- Santo-Domingo J, editor. *Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre el diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias.* Madrid: Aula Médica; 2000.
- Satel SL, Swann AC. Extrapiramidal symptoms and cocaine abuse. *Am J Psychiatry.* 1993;150:347.
- Schmauss C, Yassouridis A, Emrick HM. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1987;144:1340-2.
- Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181:31-7.
- Sevy S, Kay SR, Opler LA, Van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:642-8.
- Singh AN, Golledge H, Catalán J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. *J Psychosom Res.* 1997;42(5):489-93.
- Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. *Can J Psychiatry.* 1997;42:984.
- Soler PA. Abuso y dependencia de antiparkinsonianos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L, editores. *Adicciones a psicofármacos.* Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993.
- Soler PA, Gascón J, editores. *Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales.* En: *Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales.* RTM-II. Barcelona: Masson; 1999.
- Torrens M, Castillo C, San L, del Moral E, Gonzalez ML, de la Torre R. Plasma methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend.* 1998;52(3):193-200.
- Van Harten PN, Van Trier JC, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:128-30.
- Weller MP, Ang PC, Latimer-Sayer DT, Zachary A. Drug abuse and mental illness. *Lancet.* 1988;1:997.

- Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull.* 1997;23(2):215-28.
- Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(3):265-7.
- Wolff K, Hay A. Plasma methadone monitoring with methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1994;36:69-71.
- Wu D, Otton SV, Sproule BA, Busto U, Inaba T, Kalow W, et al. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35:30-4.

# 3

## Antagonistas opiáceos en esquizofrenia dual

Francisco Arias Horcajadas

---

### Introducción

En la actualidad, las indicaciones para el uso de naltrexona en el campo de las adicciones se centran en dos cuadros: las dependencias de opiáceos y de alcohol. La evolución en los últimos años del uso de este fármaco ha ido en direcciones opuestas para ambas indicaciones. Así, su utilización para la dependencia de opiáceos se ha reducido mientras ha aumentado su empleo en la dependencia de alcohol.

En la dependencia de opiáceos, el descenso en la utilización de naltrexona se debe fundamentalmente a dos motivos: la disminución del número de demandas de tratamiento y la implantación generalizada de los programas con agonistas opiáceos que han demostrado mejores resultados respecto a la retención del paciente en el programa. La mayoría de los heroinómanos que acudían en busca de tratamiento eran pacientes difíciles, que no se adherían fácilmente a los programas de tratamiento, con importante deterioro sociofamiliar y complicaciones médicas, lo que orientaba al uso generalizado de las estrategias de disminución de daños. En los programas de mantenimiento con naltrexona la adherencia al tratamiento resultaba inferior, y el objetivo de abstinencia total de opiáceos desde el inicio del programa era difícil de alcanzar. En gran medida, el declive de los programas con antagonistas ha sido debido a los malos

resultados obtenidos en los estudios norteamericanos, que llevaron a una utilización marginal de este fármaco en Estados Unidos (González y Brogden, 1988; Resnick et al., 1981). Únicamente se obtuvieron resultados positivos en adictos especialmente motivados (Washton et al., 1984). Sin embargo, los estudios llevados a cabo en países europeos, incluyendo los realizados en el nuestro, demostraban una efectividad muy superior a los referidos por los norteamericanos (Ochoa et al., 1992; Arias et al., 1996). Las causas de esas diferencias no están establecidas. Posiblemente se trata de un perfil de población distinto, de desigual selección de los pacientes candidatos a estos programas, de diferencias en la disponibilidad de los programas con agonistas, o de diferencias en el enfoque de tratamiento. La efectividad en los estudios realizados en nuestro medio resultó superior a los estudios americanos, y la retención a los 6 meses se situaba en torno al 50 %, de cualquier forma inferior a la obtenida con programas de agonistas que se sitúa sobre el 80 %.

Sin embargo, la utilización de naltrexona en adictos a opiáceos sigue teniendo ciertas indicaciones: adictos de corta evolución con escaso deterioro social; pacientes motivados para la abstinencia total; cuadros de dependencia leve; dependientes por uso médico de opioides; o en aquellos pacientes con expreso deseo de seguir un programa con antagonistas. Siempre debe utilizarse la naltrexona en el contexto de un programa terapéutico estructurado con psicoterapia acompañante y medidas de supervisión del tratamiento.

El mecanismo de acción de la naltrexona consiste en una extinción de la conducta de búsqueda de opiáceos por un bloqueo en el refuerzo positivo obtenido por el consumo de éstos. Algunos de los peligros referidos por algunos autores como la hepatotoxicidad o el riesgo de sobredosis de opiáceos, se han demostrado como poco frecuentes en bastantes años de experiencia con el fármaco.

Aunque presenta peores resultados que los programas con metadona, no se puede dejar de señalar algunas ventajas del uso de naltrexona. Para algunos pacientes es preferible el enfoque de la abstinencia total en el consumo que mantenerse dependiente de opiáceos. Con los programas con naltrexona se producen menos consumos puntuales de heroína y se observa menor consumo de cocaína concomitante, aunque los resultados positivos respecto al consumo de alcohol no son tan evidentes. La supresión del tratamiento con naltrexona es menos problemática que la de metadona, que con frecuencia conlleva una recaída en el consumo de heroína y, en el caso de pacientes con patología psiquiátrica concomitante, una posible reagudización de su psicopatología. La



naltrexona presenta menos interacciones farmacológicas que la metadona, dado que ésta tiene interacciones con psicofármacos y antirretrovirales, frecuentemente utilizados en estos pacientes. Por último, posiblemente los programas con naltrexona suponen una menor sobrecarga para el centro asistencial que los de metadona, que requieren una supervisión más estrecha.

Por el contrario, la utilización de naltrexona en la dependencia de alcohol se va extendiendo. Existe bastante evidencia de su eficacia, como lo demuestran múltiples ensayos clínicos bien diseñados metodológicamente y como confirman varias revisiones y metaanálisis (Guardia et al., 2002; Krystal et al., 2001; Kranzler y Van Kirk, 2001). En uno de éstos, recientemente realizado sobre 24 ensayos clínicos controlados con placebo, se concluye que su uso produce un descenso en el riesgo de recaídas, con un riesgo relativo de 0,64 (Srisurapanont y Jarusuraisin, 2005). Por tanto, mientras que para los aversivos y los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) la evidencia de su eficacia es insuficiente, la que existe para el uso de naltrexona y acamprosato es más consistente (Garbutt et al., 1999). De cualquier forma, el efecto terapéutico es moderado, y es necesario tratar un grupo mediano de pacientes para observar un resultado positivo. Esa valoración ha de realizarse teniendo en cuenta que los consumos aislados de alcohol pueden producirse sin que deban considerarse un fracaso del tratamiento, y que la abstinencia total es el objetivo que debe perseguirse, pero no la condición preliminar para el tratamiento. Está indicado el uso de la naltrexona en un amplio grupo de pacientes alcohólicos, y se trataría del fármaco de elección cuando no se desee o no se pueda plantear la abstinencia total del alcohol, en caso de bebedores sociales, en programas de bebida controlada y en pacientes difíciles. En los pacientes alcohólicos este enfoque de tratamiento es mejor aceptado, mientras que el uso de aversivos se encuentra con su frecuente rechazo.

La naltrexona en el alcoholismo funciona posiblemente por varios mecanismos. Produce una disminución del deseo de consumo o *craving*; disminuye los efectos reforzantes positivos del consumo de alcohol, y presenta el denominado *antipriming* (disminución del deseo de seguir bebiendo después de un primer consumo), posiblemente el efecto más evidente en la clínica, con lo que consigue prevenir la pérdida de control que se suele producir en un alcohólico tras un consumo puntual.

Los efectos secundarios más frecuentes de la naltrexona son las molestias digestivas y, con menor frecuencia, la cefalea, el nerviosismo y el insomnio o la som-

nolencia. Además, la naltrexona no presenta interacciones farmacológicas con el alcohol.

Por último, señalar que las nuevas presentaciones de naltrexona de liberación prolongada, con lo que conllevan de mejoría del cumplimiento, favorecen las posibilidades y alternativas del tratamiento con este fármaco (Carreño et al., 2003).

## Efectos psicológicos de la naltrexona

Antes de considerar el uso de la naltrexona en pacientes duales se deben revisar sus efectos psicopatológicos y sus posibles efectos psiquiátricos beneficiosos.

Estudios experimentales con naloxona han descrito la inducción de cierta disforia en sujetos sanos, mientras que con naltrexona este efecto es poco frecuente. En un estudio experimental controlado con placebo, con un seguimiento de 2 meses de individuos sanos, no se objetivó un efecto sobre el humor (Malcolm et al., 1987). Se ha referido que la naltrexona puede dificultar el proceso de exposición en la terapia de los cuadros fóbicos. En general, en los ensayos clínicos con naltrexona, los abandonos por problemas psicopatológicos son poco frecuentes. Por el contrario, algunos autores han descrito efectos psiquiátricos positivos pero que no han sido replicados, como la mejoría de conductas bulímicas, autoagresivas o de síntomas psicóticos.

Con el uso de naltrexona se ha descrito la mejoría de la discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia, de forma coadyuvante con el clonacepam, sin que los autores observaran un efecto positivo sobre la psicosis (Wonodi et al., 2004). En otro ensayo clínico con 21 esquizofrénicos, el uso de hasta 200 mg diarios de naltrexona no produjo un beneficio clínico respecto al placebo (Sernyak et al., 1998). Por el contrario, otro ensayo clínico en una muestra pequeña de pacientes con esquizofrenia ( $n = 18$ ), con dosis de 50 mg diarios de naltrexona añadidos al tratamiento con neurolépticos, objetivó resultados favorables en algunas dimensiones de la psicosis como retardo motor-retraining emocional y suspicacia-hostilidad, fundamentalmente en pacientes con predominio de síntomas negativos (Marchesi et al., 1995). Estos efectos positivos no se han vuelto a señalar.

Como conclusión, podemos decir que la naltrexona tiene escasas repercusiones psicológicas ya sean positivas o negativas, por lo que el manejo terapéuti-

co de la patología psiquiátrica presente en el adicto no va a estar especialmente condicionado por el uso de naltrexona.

## **Consideraciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes duales**

Existen dos grandes aproximaciones al manejo farmacológico del paciente dual: considerar el uso de las medicaciones habituales para el trastorno mental de base, con evidencia de posible utilidad para la adicción (antidepresivos, antipsicóticos atípicos, antiepilépticos); o considerar el uso de fármacos para la adicción añadidos a la medicación habitual de su trastorno mental.

Independientemente de la aproximación que se elija, hay que considerar especialmente:

- a) El frecuente incumplimiento del tratamiento de estos pacientes.
- b) Las frecuentes interacciones farmacológicas entre psicofármacos y drogas o con los fármacos usados para las adicciones.
- c) La persistencia en el consumo habitual de estos pacientes, mayor que en los adictos sin patología mental (Bartels et al., 1995).
- d) La peor respuesta al tratamiento de este grupo de pacientes (Green et al., 2004).

## **Uso de naltrexona en pacientes duales con ansiedad y depresión**

Disponemos de poca evidencia procedente de ensayos clínicos de la posible eficacia de la naltrexona en pacientes adictos con trastornos depresivos o de ansiedad. Teniendo en cuenta lo comentado previamente sobre los escasos efectos negativos de la naltrexona sobre la psicopatología, se podría sugerir que las indicaciones del uso de naltrexona son similares a las de los adictos sin dicha comorbilidad.

Una combinación teóricamente interesante es la de naltrexona y antidepresivos, que posiblemente sería de primera elección para pacientes alcohólicos con trastornos depresivos o de angustia concomitantes. De cualquier forma, existen pocos estudios en este sentido. Se ha descrito en la literatura médica una serie de 14 pacientes con dependencia de alcohol y depresión resistentes al tratamiento con ISRS que mejoran de ambos trastornos tras 12 sema-

nas de tratamiento con naltrexona (Salloum et al., 1998). Es posible que la resistencia a los ISRS se debiera a que fueran pacientes con alcoholismo primario, por lo cual se habría producido el fallo en la respuesta a la medicación antidepressiva.

Por lo tanto, consideramos que posiblemente el tratamiento de elección en pacientes alcohólicos con trastornos depresivos o de angustia concomitantes, una vez descartado que estos cuadros sean claramente secundarios al consumo, sería la combinación de naltrexona con antidepressivos, preferiblemente ISRS. En la actualidad, se considera que los ISRS son de primera elección para el trastorno de pánico, aunque es frecuente el uso de benzodiazepinas como fármaco único en estos cuadros. Así pues, los pacientes con trastorno de pánico con dependencia de alcohol, patología observada con frecuencia en la clínica, serían candidatos al uso de ISRS para el control de sus síntomas de ansiedad. Se limitaría el uso de las benzodiazepinas a las fases iniciales de su tratamiento y nunca se deberían utilizar como medicación basal de su cuadro.

## **Uso de naltrexona en pacientes psicóticos dependientes de opiáceos**

Dada la dificultad de conseguir la abstinencia de opiáceos en pacientes psicóticos adictos, parece claro que el uso de agonistas como la metadona sería de primera elección. Además, se ha descrito un posible efecto beneficioso de la metadona sobre la psicosis, y se debe ser muy cauteloso en la supresión de ésta por el posible empeoramiento del cuadro psicótico. Igualmente, hay que considerar cuando se utiliza conjuntamente con los antipsicóticos que la metadona inhibe el citocromo P450 2D6.

En este grupo de pacientes el uso de naltrexona estaría relegado a un segundo plano. Puede estar indicado en psicóticos con dependencia leve o consumo perjudicial de opiáceos, así como en pacientes especialmente motivados para la abstinencia.

## **Uso de naltrexona en pacientes psicóticos dependientes de alcohol**

Siguiendo el planteamiento anterior, es decir, la dificultad para conseguir la abstinencia total, sobre todo inicialmente, en pacientes psicóticos, la naltrexona podría considerarse de primera elección en este tipo de enfermos.

El uso de aversivos del alcohol en los pacientes psicóticos es problemático. Por un lado, se da la mencionada dificultad para conseguir la abstinencia total que requiere el uso de aversivos, y por otro se han descrito casos de empeoramiento de los cuadros psicóticos con estos fármacos, especialmente con el uso de disulfiram. Éste inhibe la dopamina-beta-hidroxilasa y, por tanto, puede agravar la psicosis, aunque en la práctica esto parece menos relevante de lo que sería de esperar (Larson et al., 1992).

La eficacia de la naltrexona para la dependencia de alcohol en pacientes psicóticos parece similar a la que presenta en los pacientes no psicóticos. El uso de naltrexona produce un descenso en la cantidad de alcohol consumida, sin empeorar la clínica de la psicosis y sin interacciones relevantes con los antipsicóticos. Sólo se han descrito interacciones de la naltrexona con la tioridacina, ya retirada del mercado. Una de las principales dificultades en el manejo terapéutico de los pacientes psicóticos es el frecuente incumplimiento del tratamiento farmacológico. La comodidad posológica con el uso de naltrexona, administrada una vez al día o incluso a días alternos, apoyaría la elección de este fármaco frente a otras alternativas como el acamprosato, que requiere varias administraciones diarias.

En un estudio en el que se revisaron las historias clínicas de 72 alcohólicos con trastornos mentales, de los que 17 padecían esquizofrenia, 11 trastorno bipolar y 7 trastorno esquizoafectivo, se observó que el uso de naltrexona disminuía el consumo y las recaídas en la dependencia de alcohol. Sin embargo, un 12 % de los pacientes abandonó el estudio por efectos secundarios (Maxwell y Shinderman, 2000).

En un ensayo clínico aleatorizado con 31 pacientes con esquizofrenia y dependencia de alcohol se comparó el uso de naltrexona frente a placebo durante 12 semanas, añadidos a la terapia habitual con antipsicóticos y terapia cognitivo-conductual en todos los pacientes. Se observó que la naltrexona era más eficaz que el placebo en disminuir los días de ingesta de alcohol, los días de ingesta excesiva y el *craving*. Los autores no observaron diferencias en la escala PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) con el uso de naltrexona respecto al placebo (Petrakis et al., 2004).

El estudio más reciente e importante hasta la fecha en este tipo de pacientes es un ensayo clínico en el que se comparaba naltrexona, disulfiram, placebo y la combinación de los dos primeros en pacientes con dependencia de alcohol y trastornos psiquiátricos, de los que el 7,4 % padecía esquizo-

frenia. Los autores concluyeron que tanto el disulfiram como la naltrexona ofrecen ventajas modestas respecto al placebo. Los pacientes asignados a los grupos con medicación lograban más días de abstinencia y referían menos *craving*, aunque no se observaba una ventaja con la combinación de ambos fármacos. Los autores refieren que el uso de estos fármacos resulta seguro con una monitorización adecuada de los síntomas psiquiátricos en pacientes con patología mental y en tratamiento psicofarmacológico (Petrakis et al., 2005).

## Manejo de la naltrexona en pacientes duales

En líneas generales, se puede señalar que:

- a) El uso de naltrexona en pacientes duales no requiere un ajuste de dosis de la naltrexona o de los otros psicofármacos.
- b) No hay que esperar a conseguir la abstinencia de alcohol para iniciar el tratamiento.
- c) No hay diferencias respecto a la frecuencia o gravedad de los efectos adversos con la naltrexona en los pacientes duales frente al resto de adictos (Croop et al., 1997).
- d) La eficacia del tratamiento con naltrexona va claramente asociada al cumplimiento terapéutico, por lo que hay que instaurar medidas de supervisión del tratamiento y medidas psicoterapéuticas para la mejoría de dicho cumplimiento.
- e) Se debe monitorizar las transaminasas aunque, como hemos señalado, la elevación de éstas no es un problema frecuente.
- f) La efectividad de la naltrexona mejora con el diseño de programas específicos de tratamiento con antagonistas opiáceos y debe ir siempre asociada a psicoterapia de orientación cognitivo-conductual o estrategias motivacionales.

Como conclusiones finales señalar que el uso de naltrexona es útil en pacientes duales con dependencias de opiáceos y alcohol. Presenta escasos efectos sobre la psicopatología de base y escasas interacciones con los psicofármacos habituales. El uso de naltrexona sería de primera elección en alcohólicos con patología psiquiátrica concomitante y habría que considerarlo en un subgrupo de adictos a opiáceos con patología dual.

## Bibliografía

- Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E. Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con Naltrexona. *Adicciones*. 1996;8:479-500.
- Bartels SJ, Drake RE, Wallach MA. Long-term course of substance use disorders among patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv*. 1995;46:248-51.
- Carreño JE, Álvarez CE, Narciso GI, Bascarán MT, Díaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol*. 2003;8:429-38.
- Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:1130-5.
- Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA*. 1999;281:1318-25.
- González JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*. 1988;35:192-213.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2004;66:125-35.
- Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder. Results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26:1381-7.
- Kranzler H, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprostate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:1335-41.
- Krystal JH, Cramer J, Krol W, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New Engl J Med*. 2001;345:1734-9.
- Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. Disulfiram treatment of patients with both alcohol dependence and other psychiatric disorders. A review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16:125-30.
- Malcolm R, O'Neil PM, Von JM, Dickerson PC. Naltrexone and dysphoria: A double-blind placebo controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1987;22:710-6.
- Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F. The therapeutic role of naltrexone in negative symptom schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19:1239-49.
- Maxwell S, Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J Addict Dis*. 2000;19:61-9.
- Ochoa E, Arias F, Somoza JC, López-Ibor JJ. Tratamiento con naltrexona en dependientes de opiáceos: Dos años y medio de seguimiento. *Arch Neurobiol*. 1992;55:224-7.
- Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Polling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2004;172:291-7.

- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1128-37.
- Resnick RB, Washton AM, Stone-Washton N. Psychotherapy and naltrexone in opioid dependence. *NIDA Res Monogr*. 1981;34:109-15.
- Salloum I, Cornelius J, Thase M, Daley DC, Kirisci L, Spotts C. Naltrexone utility in depressed alcoholics. *Psychopharmacology Bull*. 1998;34:111-5.
- Sernyak MJ, Glazer WM, Heninger GR, Charney DS, Woods SW, Petrakis IL, et al. Naltrexone augmentation of neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:248-51.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001867.
- Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted business executives and physicians. *J Clin Psychiatry*. 1984;45:39-41.
- Wonodi I, Adami H, Sherr J, Avila M, Hong LE, Thaker GK. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:441-5.



# 4

## Interdictores en esquizofrenia dual

Félix Poyo Calvo

---

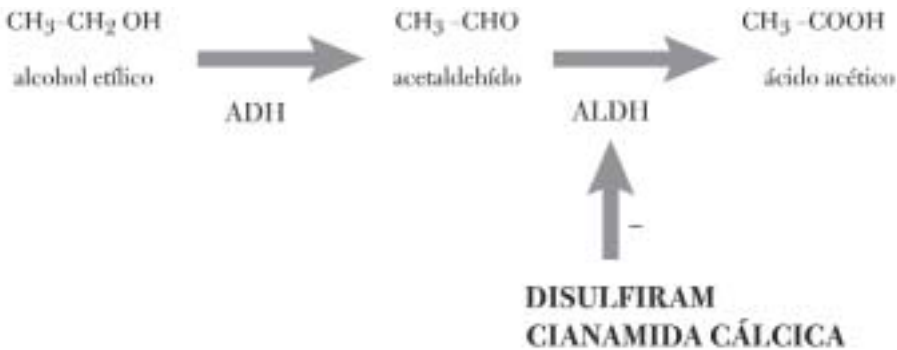
### Introducción

La vía principal para el metabolismo del alcohol es un proceso enzimático de dos pasos. En el primer paso, la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) convierte el etanol en acetaldehído. En el segundo paso, el acetaldehído se transforma en ácido acético por acción de la aldehído deshidrogenasa (ALDH). Los denominados fármacos interdictores o aversivos actúan bloqueando el metabolismo del alcohol al inhibir la enzima ALDH hepática (fig.1). La inhibición de la ALDH produce un incremento de los niveles plasmáticos habituales de acetaldehído de hasta 5-10 veces. La acumulación de acetaldehído es responsable de los efectos indeseables y desagradables que aparecen en la reacción fármaco interdictor-alcohol. El cuadro se caracteriza por vasodilatación y enrojecimiento facial, sudoración, cefalea pulsátil, visión borrosa, palpitaciones y taquicardia, hipotensión, náuseas y vómitos, y disnea. La reacción aparece a los pocos minutos de la ingesta y puede durar entre 45 y 90 minutos. Hay una amplia variación en la intensidad de la sintomatología. Se ha argumentado que la dosis estándar de 250 mg de disulfiram es insuficiente para producir la reacción en muchos pacientes (Brewer, 1984). Son muy raros los casos graves. En éstos se pueden producir arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, depresión respiratoria, convulsiones y muerte. El paciente debe ser informado adecuadamente de la reacción y tener capacidad de decidir.

Algunos autores aconsejan que lleve una tarjeta identificativa (Fuller y Roth, 1979).

La posibilidad de sufrir estos síntomas desagradables disuade del consumo de alcohol. Se busca establecer así un condicionamiento aversivo. La eficacia del fármaco reside en gran medida en ese temor más que en la acción farmacológica per se. El disulfiram es un disuasorio psicológico efectivo (Swift, 1999). Sin embargo, al actuar sólo como «castigo» pierde su eficacia después de su retirada, por lo que es necesario que su uso se encuadre en un tratamiento psicosocial. Los fármacos aversivos no parecen afectar directamente a la dependencia ni disminuir el deseo de beber (Anton, 2001), pero pueden proporcionar en muchos casos un refuerzo para mantener la abstinencia, una ayuda para renovar esta decisión y posibilitar otras habilidades de afrontamiento (Ehrenreich y Krampe, 2004).

Figura 1. Mecanismo de acción de los fármacos aversivos.



El disulfiram y la cianamida cálcica son los fármacos interdictores más conocidos. Otros fármacos como las sulfonilureas hipoglucemiantes, ciertas cefalosporinas o el metronidazol también pueden actuar como interdictores del alcohol, y en algún caso se ha intentado usarlos en el tratamiento del alcoholismo (Lehmann y Ban, 1967). En los últimos años no han surgido nuevas aportaciones en la farmacopea en este campo. La cianamida ha sido poco estudiada, y son escasos los trabajos de interés (Paechey et al., 1989; Annis y Paechey, 1992). La mayor parte de la literatura médica se refiere al disulfiram. Esta sustancia, cuando se administra sola en dosis terapéutica, se considera relativamente no tóxica y con escasos efectos secundarios (Chick, 1999). El efecto

más frecuente es una ligera somnolencia durante los primeros días. Otros posibles efectos son fatiga, cefalea, erupciones acneiformes y sabor metálico o a ajo. Poulsen et al. (1992) estimaron una tasa de reacciones adversas de una cada 200-2.000 pacientes tratados por año (período 1968-1990 en Dinamarca). Entre estas reacciones describen un caso por cada 25.000 pacientes tratados de hepatitis fulminante, que es el efecto adverso más grave inducido por disulfiram. La hepatitis fulminante es un riesgo real pero muy raro y se ha relacionado con la alergia al níquel (Brewer y Hardt, 1999), por lo que debería tenerse en cuenta al prescribirlo (Chick, 2004).

## Eficacia del disulfiram en el alcoholismo

El disulfiram fue el primer fármaco disponible aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del alcoholismo. A pesar de su dilatada historia (Hald y Jacobsen, 1948), el número de ensayos clínicos controlados es escaso. Los primeros trabajos sobre el disulfiram informaban generalmente de excelentes resultados, aunque, sin embargo, la mayoría presentaban abundantes problemas metodológicos y fallos estadísticos (Hughes y Cook, 1997). En la tabla 1 se presenta un resumen de las dificultades y problemas metodológicos encontrados en estos estudios.

---

Tabla 1. Problemas metodológicos encontrados

---

- Métodos de estudio diferentes.
  - Poblaciones heterogéneas.
  - Falta de grupo control.
  - Algunos estudios realizados con pacientes en situación de cierta coerción.
  - Dificultad de enmascaramiento de sus efectos desagradables, lo que hace complicado los ensayos.
  - Definición de abstinencia como variable principal.
  - En la mayoría, la valoración de la abstinencia se basa exclusivamente en la información que proporciona el paciente.
  - No se comprueba el correcto cumplimiento de la medicación.
  - Utilización del disulfiram en el contexto de otras medidas terapéuticas.
  - Prácticamente no hay ensayos clínicos a doble ciego.
- 

En 1986 se publicó un riguroso estudio controlado a doble ciego sobre tratamiento con disulfiram (Fuller et al., 1986), en el que 605 varones alcohólicos fueron tratados con 250 mg/día de disulfiram, 1 mg/día de disulfiram (dosis

ineficaz) o 50 mg de riboflavina durante un año. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de abstinencia o la duración del tiempo transcurrido hasta el primer consumo entre los tres grupos. Los pacientes del grupo que tomaron 250 mg de disulfiram consumieron menor cantidad de alcohol tras recaer que los otros dos grupos. La conclusión de los autores fue que el disulfiram no mejora la tasa de abstinencia ni retrasa la reanudación del consumo de alcohol, pero puede reducir el consumo después de la recaída. También se demostró en este estudio la falta de adherencia en la toma de medicación, lo que limita su uso clínico.

En revisiones posteriores se concluye que el disulfiram disminuye el número de días y la cantidad de alcohol consumida, pero no aumenta la tasa de abstinencia (Hughes y Cook, 1997; Garbutt et al., 1999). Se ha demostrado que la efectividad del disulfiram está relacionada con la adherencia al régimen de tratamiento (Chick et al., 1992; Fuller y Gordis, 2004), por lo que es necesaria la utilización de técnicas para mejorar el cumplimiento (Allen y Litten, 1992). La supervisión de la administración del disulfiram por personal clínico de plantilla o por un miembro de la familia (Chick et al., 1992, 2004; O'Farrell y Bayog, 1986; O'Farrell et al., 1995; Slattery et al., 2003) ha demostrado aumentar la eficacia de esta medicación.

Para intentar asegurar el cumplimiento se han utilizado implantes subcutáneos (800-100 mg), pero las concentraciones plasmáticas son menores que las alcanzadas por vía oral y no se ha establecido la eficacia ni la seguridad (Allen y Litten, 1992; Johnsen y Morland, 1991). No hay evidencias que sustenten el uso de estos implantes de disulfiram (Hughes y Cook, 1997; Garbutt et al., 1999).

El disulfiram está contraindicado en caso de embarazo, enfermedad cardiovascular grave, insuficiencia hepática grave (Saxon et al., 1998) o tratamientos recientes con metronidazol, paraldehído o preparados con alcohol. Debe utilizarse con precaución en caso de epilepsia, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal e hipotiroidismo.

El disulfiram puede interferir en el metabolismo hepático de diversos fármacos como anticoagulantes orales, hidantoína, fenitoína, teofilina, isoniacida, anti-depresivos tricíclicos y benzodiazepinas de metabolismo oxidativo (p. ej. diazepam). Se produce un aumento de la concentración de estas sustancias y de la vida media de eliminación, con el consiguiente riesgo de toxicidad. No hay interacción con metadona, carbamazepina, fenobarbital y benzodiazepinas metabolizadas por glucuronización (p. ej. lorazepam).

Por otra parte, en los últimos años se han realizado algunos estudios sobre el uso del disulfiram en el tratamiento de la dependencia de cocaína. En un ensayo controlado con placebo, el tratamiento con disulfiram y terapia cognitivo-conductual redujo el consumo de cocaína en estos pacientes (Carroll et al., 2004). Otros trabajos se han realizado en pacientes con dependencia concurrente de alcohol o de opiáceos (Carroll et al., 1998, 2000; George et al., 2000; Petrakis et al., 2000), y aunque los resultados son interesantes, el disulfiram no es todavía un tratamiento establecido para la dependencia de cocaína.

En resumen, los datos publicados sobre el disulfiram son inconsistentes. El disulfiram es incluido en el grupo de fármacos con grado B de eficacia no totalmente establecida. Hay evidencias positivas exclusivamente de la disminución del número de días de bebida y de la cantidad consumida. La eficacia terapéutica se relaciona con el cumplimiento de la medicación y, por eso, la administración supervisada mejora notablemente su eficacia. El fármaco lleva utilizándose más de 50 años y para muchos clínicos es útil en pacientes seleccionados y motivados (Fuller y Gordis, 2004), en el contexto de otras intervenciones y medidas.

## Interdictores en psicóticos

En relación con el uso del disulfiram se ha descrito la aparición de síntomas psiquiátricos y el empeoramiento de trastornos psiquiátricos previos. Así por ejemplo, en algunos trabajos se indica que el disulfiram puede producir ansiedad, depresión, delirium, manía y psicosis (Bennett et al., 1951; Fisher, 1989; Liddon y Satran, 1967; Macklin et al., 1953; Martensen-Larsen, 1951) con una estimación de prevalencia que varía del 2 al 20 %. Por este motivo, en numerosos textos de psiquiatría no se considera adecuado, o se contraindica, el uso del disulfiram en pacientes con trastornos psicóticos. Sin embargo, en la revisión realizada por Larson et al. (1992) se indica que, en general, estos trabajos han sido realizados antes de 1970, con definiciones de los síntomas psiquiátricos no estandarizadas y en estudio de casos, y con dosis elevadas de disulfiram (no era infrecuente el uso de 1 a 2 g/día).

Se ha especulado que la psicosis por disulfiram se debe al bloqueo de la dopamina-beta-hidroxilasa. 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. El aumento de la dopamina se ha relacionado con trastornos psicóticos y confusionales, y la disminución de la noradrenalina con la depresión (Fisher, 1989). Lake et al. (1977)

no encuentran con dosis moderadas efectos en la dopamina-beta-hidroxilasa. También se ha postulado que los productos de la descomposición del disulfiram podrían, por sus efectos tóxicos, causar psicosis (Raine, 1977).

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo (Branchey et al., 1987), 202 varones alcohólicos sin historia psiquiátrica recibieron durante más de un año 250 mg/día de disulfiram. Se encontró una incidencia del 2,4 % de trastornos psiquiátricos, sin diferencias significativas respecto a los grupos tratados con 1 mg/día de disulfiram (204 varones) o placebo (199 varones). Los trastornos detectados en el grupo tratado con disulfiram fueron depresión mayor en cuatro pacientes y trastorno esquizoafectivo en uno. Otro estudio prospectivo a doble ciego no encontró diferencias en las escalas de ansiedad o depresión en varones alcohólicos tratados durante 3 semanas con 250-500 mg/día de disulfiram comparado con placebo (Goyer et al., 1984).

Algunos autores opinan que el disulfiram no debe utilizarse en la esquizofrenia porque puede inducir recaídas psicóticas (Soyka, 2000). Otros, sin embargo, manifiestan que, aunque el disulfiram puede empeorar transitoriamente los síntomas esquizofrénicos, debe recomendarse su uso para ayudar a mantener la abstinencia y conseguir la remisión global de los síntomas (Banys, 1988; Kingsbury et al., 1990). También hay autores que opinan que puede utilizarse con seguridad en pacientes con trastornos psiquiátricos (Larson et al., 1992; Mueser et al., 2003). Realmente existen pocos estudios sobre el uso de disulfiram en pacientes psiquiátricos.

En un estudio naturalístico (Kofoed et al., 1986), 32 pacientes con trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de personalidad, trastorno de ansiedad) y abuso o dependencia del alcohol fueron tratados en un programa ambulatorio, sin que se registraran complicaciones ni empeoramiento de los síntomas psiquiátricos con la administración de disulfiram (250 mg/día). Las tasas de cumplimiento fueron casi similares a las encontradas en pacientes alcohólicos sin otros trastornos psiquiátricos.

En un reciente estudio multicéntrico (Petrakis et al., 2005), 254 pacientes con un trastorno psiquiátrico del eje I y dependencia concomitante del alcohol fueron tratados durante 12 semanas a nivel ambulatorio con disulfiram (250 mg/día) y/o naltrexona (50 mg/día). Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: naltrexona sola, placebo solo, disulfiram y naltrexona, disulfiram y placebo. Se obtuvo una tasa alta de abstinencia en todos los grupos (casi el 70 % de todos los pacientes logró la abstinencia completa durante las 12 semanas del ensayo). Los pacientes tratados con fármacos conseguían, de forma

significativa, más semanas consecutivas de abstinencia y tenían menor *craving* que los tratados con placebo, pero no se hallaron diferencias significativas en otras medidas del consumo de alcohol entre los diferentes grupos. La combinación de naltrexona y disulfiram no aportó ventajas sobre el uso de cualquiera de estos fármacos solo. Sorprende que el cumplimiento global del tratamiento con disulfiram fue muy bueno y que los niveles de *craving* en estos pacientes resultaron menores que en los tratados con naltrexona. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la aparición de efectos secundarios graves. Aunque la tasa de efectos secundarios con el uso de estos fármacos para el alcoholismo se incrementó, no fue diferente de las encontradas en ensayos previos en pacientes alcohólicos no duales. Los pacientes tratados con disulfiram referían menos síntomas de ansiedad y más quejas somáticas, como náuseas y dolor abdominal, mientras que inquietud y nerviosismo se asociaron al tratamiento con naltrexona. Resulta interesante destacar que los pacientes que tomaron cualquier medicación, comparados con los del grupo placebo, presentaron menor tasa de ideación paranoide. Esto contradice directamente los primeros trabajos que afirmaban que el disulfiram podía precipitar psicosis, si bien en aquéllos, como ya se ha mencionado, se utilizaron dosis muy elevadas.

Los resultados del estudio sugieren que estos fármacos pueden ser utilizados con seguridad en sujetos con trastornos psiquiátricos concomitantes del eje I y en aquellos que están en tratamiento psicofarmacológico, aunque con monitorización especialmente de los síntomas psiquiátricos. También sugieren que la naltrexona y el disulfiram pueden ser fármacos útiles para conseguir períodos de abstinencia mayores en pacientes duales motivados.

Se ha apuntado que el disulfiram puede incrementar la metabolización de los antipsicóticos (Wilkins, 1997). No obstante, realmente no se han descrito interacciones significativas del disulfiram con la mayoría de los antipsicóticos disponibles, y sólo se ha señalado de forma aislada con alguna fenotiazina (perfenazina).

El disulfiram no debería ser contraindicado de forma absoluta en pacientes psicóticos con dependencia del alcohol. Se descartarán los pacientes con episodios psicóticos agudos, depresión, deterioro cognitivo, conducta impulsiva o riesgo de suicidio. Por supuesto, el paciente debe estar capacitado para comprender los posibles efectos secundarios si consume alcohol y dar su consentimiento. Kingsbury y Salzman (1990) señalan que aquellos psicóticos mayores de 40 años y que continúan en tratamiento a pesar de una larga historia de abuso de alcohol parecen buenos candidatos al tratamiento con disulfiram. El

paciente debe encontrarse estabilizado en un programa terapéutico y haber demostrado un buen cumplimiento de los tratamientos farmacológicos previos. No se recomiendan dosis mayores de 250 mg/día, y es muy aconsejable que la toma de la medicación sea supervisada.

## Bibliografía

- Allen JP, Litten RZ. Techniques to enhance compliance with disulfiram. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16:1035-41.
- Annis HM, Peachey JE. The use of calcium carbimide in relapse prevention counselling: Results of a randomized controlled trial. *Br J Addict.* 1992;87:63-72.
- Anton RF. Pharmacological approaches to the management of alcoholism. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 20):11-7.
- Banys P. The clinical use of disulfiram (Antabuse): a review. *J Psychoactive Drugs.* 1988;20:243-60.
- Bennett AE, McKeever LG, Turk RE. Psychotic reactions during tetraethylhiuram disulfide (Antabuse) therapy. *JAMA.* 1951;145:483-4.
- Branchey L, Davis W, Lee KK, Fuller RK. Psychiatric complications of disulfiram treatment. *Am J Psychiatry.* 1987;144:1310-2.
- Brewer C. How effective is the standard dose of disulfiram? A review of the alcohol-disulfiram reaction in practice. *Br J Psychiatry.* 1984;144:200-2.
- Brewer C, Hardt F. Preventing disulfiram hepatitis in alcohol abusers: inappropriate guidelines and the significance of nickel allergy. *Addict Biol.* 1999;4:303-8.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction.* 1998;93:713-27.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction.* 2000;95:1335-49.
- Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:264-72.
- Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry.* 1992;161:84-9.
- Chick J. Safety issues concerning the use de disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf.* 1999;20:427-35.
- Chick J. Disulfiram: cautions on liver function; how to supervise. *Addiction.* 2004;99(1):25:27-8.
- Ehrenreich H, Krampe H. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Not to forget about disulfiram's psychological effects. *Addiction.* 2004;99:26-7.
- Fisher CM. Catatonia due to disulfiram toxicity. *Arch Neurol.* 1989;46:798-804.
- Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. An evaluation in 128 men. *Ann Intern Med.* 1979;90:901-4.



- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emeric CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study. *JAMA*. 1986;256:1449-55.
- Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction*. 2004;99:21-4.
- Fuller RK, Gordis E. Disulfiram in the treatment of drinking problems: a response to commentaries. *Addiction*. 2004;99:27-8.
- Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA*. 1999;281:1318-25.
- George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1080-6.
- Goyer PF, Brown GL, Minichiello MD, Major LF. Mood-altering effects of disulfiram in alcoholics. *J Stud Alcohol*. 1984;45:209-13.
- Hald J, Jacobsen E. A drug sensitising the organism to ethyl alcohol. *Lancet*. 1948;2:1001-4.
- Hughes J, Cook C. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction*. 1997;92:381-95.
- Johnsen J, Morland J. Disulfiram implant: A double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15:532-6.
- Kingsbury SJ, Salzman C. Disulfiram in the treatment of alcoholic patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41:133-4.
- Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 1986;143:867-72.
- Lake R, Major F, Ziegler, G. Increased sympathetic nervous system activity in alcoholic patients treated with disulfiram. *Am J Psychiatry*. 1977;134:1411-3.
- Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. Disulfiram treatment of patients with alcohol dependence and other psychiatric disorders. A review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16:125-32.
- Lehmann H, Ban TA. Chemical reduction of compulsion to drink with metronidazole; a new treatment modality in the therapeutic program of the alcoholic. *Curr Ther Res*. 1967;9:4-9.
- Liddon S, Satran R. Disulfiram (Antabuse) psychosis. *Am J Psychiatry*. 1967;123:1284-9.
- Macklin EA, Simon A, Crook GH. Psychotic reactions in problem drinkers treated with disulfiram (Antabuse). *Arch Neurol Psychiatry*. 1953;69:415-26.
- Martensen-Larsen O. Psychotic phenomena provoked by tetraethylhiuram disulfide. *Q J Stud Alcohol*. 1951;12:206-16.
- Mueser K, Noordsy D, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am J Addict*. 2003;12:242-52.
- O'Farrell TJ, Bayog RD. Antabuse contracts for married alcoholics and their spouses: A method to maintain antabuse ingestion and decrease conflict about drinking. *J Subst Abuse Treat*. 1986;3:1-8.
- O'Farrell TJ, Allen JP, Litten RZ. Disulfiram (antabuse) contracts in the treatment of alcoholism. *NIDA Res Monogr*. 1995;150:65-91.
- Peachey JE, Annis HM, Bornstein ER, Sykora K, Maglana SM, Shamai S. Calcium carbimide in alcoholism treatment. Part 1: A placebo-controlled double-blind clinical trial of short-term efficacy. *Br J Addict*. 1989;84:877-87.

- Petrakis IL, Carroll K, Nich C, Gordon L, McCance-Katz E, Frankforter TL, et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction*. 2000;95:219-28.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1128-37.
- Poulsen HE, Loft S, Andersen JR, Andersen M. Disulfiram adverse drug reactions and interactions. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:59-66.
- Rainey JM. Disulfiram toxicity and carbon disulfide poisoning. *Am J Psychiatry*. 1977;134:371-8.
- Saxon AJ, Sloan KL, Reoux J, Haver VM. Disulfiram use in patients with abnormal liver function tests results. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:313-6.
- Slattery J, Chick J, Cochrane M, Craig J, Godfrey C, Kohli H, et al. Prevention of relapse in alcohol dependence. Health Technology Assessment Report 3. Health Technology Board for Scotland, Glasgow; 2003.
- Soyka M. Alcoholism and schizophrenia. *Addiction*. 2000;95:1613-8.
- Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *New Engl J Med*. 1999;340:1482-90.
- Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull*. 1997;23:215-28.

# 5

## Fármacos con acción glutamatérgica en esquizofrenia dual: más allá del acamprosato

José Martínez-Raga, Néstor Ramírez Moyano,  
Javier Didia-Attas

---

Agradecimientos: realizado con el apoyo del Centro Superior de Investigación en Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

### Introducción

La dependencia del alcohol es un trastorno crónico que, como diagnóstico principal o como trastorno concomitante, se presenta con elevada frecuencia en la práctica clínica. A menudo existe una importante asociación entre el abuso y la dependencia del alcohol con otros trastornos psiquiátricos en general y los trastornos psicóticos en particular. En el estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area Survey*), uno de los principales estudios epidemiológicos realizado con 20.291 sujetos mayores de 18 años en cinco ciudades de Estados Unidos entre 1980 y 1984 (Regier et al., 1984, 1990), se observó que los diagnosticados de dependencia de alcohol mostraban una *odds ratio* (OR) de 3,3 de presentar un diagnóstico asociado de esquizofrenia, mientras que en los pacientes esquizofrénicos la OR de presentar una dependencia de alcohol concomitante era de 3,8. El tratamiento adecuado de esta patología dual es importante para el psiquiatra, en gran medida porque agrava la evolución y el pronóstico y complica el tratamiento de ambos trastornos. De hecho, la comorbilidad se asocia con una mayor cronicidad tanto del abuso o dependencia del alcohol como del trastorno psicótico (Kranzler et al., 1996).

El tratamiento, tanto de la dependencia del alcohol como del trastorno psicótico concomitante, requiere intervenciones farmacológicas y psicosociales de

larga duración, con el fin de evitar, o al menos reducir, el riesgo de recaída. De este modo, en los últimos 25 años ha habido un creciente interés por desarrollar farmacoterapias eficaces enfocadas primordialmente hacia el *craving* de sustancias, para poder reducir las recaídas en las adicciones en general y en la del alcohol en particular (O'Brien, 2005). Esto ha dado lugar a la aparición de fármacos como la naltrexona o el acamprosato, indicados en la terapia de mantenimiento de la abstinencia en pacientes dependientes del alcohol y que específicamente actúan sobre el *craving* o deseo de beber.

En el presente capítulo nos centraremos fundamentalmente en el acamprosato y en aquellos otros medicamentos que también actúan sobre la neurotransmisión glutamatérgica reduciendo el *craving* de alcohol. Existe una diversidad de fármacos que ejercen sus efectos principal o parcialmente interactuando con los receptores glutamatérgicos. Entre ellos se encuentran fármacos eutimizantes y anticonvulsionantes como el topiramato o la lamotrigina, que van a ser objeto de revisión en otros capítulos. En primer lugar, se repasarán las características de la neurotransmisión glutamatérgica y su papel en la esquizofrenia y en la adicción al alcohol, y sus implicaciones en el refuerzo, la dependencia y el tratamiento, especialmente en cuanto al mecanismo de acción de determinados fármacos. Nos centraremos tal como hemos mencionado en el acamprosato y en otros como la memantina o el neramexane que, aunque se encuentra en fase de investigación, presenta ya evidencias científicas sobre su utilidad para pacientes dependientes del alcohol. A continuación, discutiremos el posible interés de todos ellos en pacientes con un trastorno psicótico concomitante.

## Neurotransmisión glutamatérgica en la fisiopatología de la adicción al alcohol y la esquizofrenia

### Receptores glutamatérgicos

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral. Sus acciones fisiológicas están mediadas a través de la activación de dos familias de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos. Ambas intervienen tanto en los procesos de aprendizaje y de memoria como en los efectos conductuales de las drogas de abuso (Jia et al., 2001; Luján-Miras, 2005). Los receptores ionotrópicos del glutamato (iGlu) se clasifican en tres tipos en función del agonista que los activa: receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y receptores kainato.

Los receptores iGlu forman un canal catiónico que permite el paso selectivo de iones sodio, potasio o calcio, produciéndose la despolarización neuronal (Dingledine et al., 1999; Hollmann et al., 1994).

Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGlu), por su parte, son un grupo heterogéneo de receptores vinculados a la proteína G, cuya función es modular la excitabilidad cerebral a través de mecanismos presinápticos, post-sinápticos y gliales (Schoepp, 2001). Los receptores mGlu se distribuyen abundantemente por la región límbica y la corteza prefrontal, áreas implicadas en la adicción al alcohol y otras drogas, y se ha sugerido que regulan la liberación de dopamina (Testa et al., 1994). Están constituidos por ocho subtipos (mGlu1-8) y varias isoformas, que se clasifican en tres grandes grupos atendiendo a la homología de su secuencia de aminoácidos, a los mecanismos de transducción de señales y a sus propiedades farmacológicas (Conn y Pin, 1997; Luján-Miras, 2005; Nakanishi, 1992). El grupo I, constituido por mGlu1 y mGlu5, estimula la hidrólisis de inosítoles fosfato y la liberación de calcio iónico ( $Ca^{2+}$ ) intracelular, y son selectivamente activados por (S)-3,5-dihidroxifenilglicina [(S)-3,5-DHPG]. El grupo II, constituido por mGlu2 y mGlu3, está acoplado de forma negativa a la formación de AMPc. El grupo III, constituido por mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, inhibe igualmente la formación de AMPc y son selectivamente activados por L-(+)-2-amino-4-fosfobutirato (L-AP4).

## Neurotransmisión glutamatérgica y adicción al alcohol

El alcohol ejerce sus efectos a nivel cerebral mediante su acción sobre diversos sistemas de neurotransmisores, principalmente sobre los receptores ácido gamma-amino-butírico (GABA) A. Su administración aguda causa un aumento de la actividad de los receptores GABA-A, lo que provoca el aumento masivo de aniones cloro en las neuronas, potenciando la acción del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Sin embargo, con el consumo crónico se produce hipofunción gabaérgica, lo que provoca la hiperfunción de las vías que modula (Koob y Weiss, 1992). Además, es bien conocida la importancia del sistema dopaminérgico en la dependencia del alcohol, lo cual ayuda a explicar, al menos en parte, las propiedades reforzadoras y, por tanto, la capacidad adictiva del alcohol. El alcohol a dosis bajas y moderadas estimula la liberación de dopamina a nivel del núcleo estriado, mientras su administración crónica provoca cambios en los receptores dopaminérgicos de éste y del núcleo accumbens (Di Chiara, 1995). Sin embargo, otros sistemas de neurotransmisión son también básicos para entender las propiedades de refuerzo y la capacidad adictiva del alcohol. Así, se produce un incremento en liberación de

opioides endógenos y cannabinoides (Haro et al., 2003), junto con cambios en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos, opioides y serotoninérgicos, que son esenciales para entender las sensaciones subjetivas de *craving* (Verheul et al., 1999).

La evidencia emergente indica que los receptores mGlu regulan muchas acciones del comportamiento de las sustancias adictivas. En particular, los receptores mGlu del grupo I desempeñan un importante papel en la regulación de los efectos reforzadores de las drogas de abuso en general y del alcohol en particular (Kenny y Markou, 2004). Hay también estudios que apoyan el papel de los receptores NMDA en los efectos conductuales del alcohol. De hecho, las alteraciones a nivel del receptor NMDA parecen tener importantes implicaciones en el desarrollo de la tolerancia y la dependencia del alcohol, así como en el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol (Krystal et al, 2003). Asimismo, la abstinencia aguda se ha asociado con aumentos en la liberación de glutamato, mientras que la abstinencia retardada parece asociarse a una reducción en el flujo de este neurotransmisor y a fenómenos de neuroadaptación sináptica localizada fundamentalmente a nivel de la amígdala (Roberto et al., 2005). Además, las alteraciones en la función del receptor NMDA parecen incidir no sólo sobre las respuestas subjetivas al alcohol, sino también sobre la vulnerabilidad familiar a desarrollar abuso o dependencia de éste (Petrakis et al, 2004).

Por lo que respecta al *craving* de alcohol, uno de los elementos más importantes en el proceso de dependencia y en las recaídas, se han postulado diversos mecanismos neurobiológicos para explicar su etiología que podrían coincidir en un mismo sujeto en función de sus características clínicas y ambientales. Las experiencias subjetivas de *craving* han sido asociadas con alteraciones de los sistemas glutamatérgicos y gabaérgicos, con cambios en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y opioides, y con alteraciones serotoninérgicas (Addolorato et al., 2005).

## Neurotransmisión glutamatérgica y esquizofrenia

La modulación de la neurotransmisión glutamatérgica también ha sido implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia y en los mecanismos de acción de los antipsicóticos. La esquizofrenia se ha asociado con anormalidades en múltiples sistemas de neurotransmisión, fundamentalmente a nivel dopaminérgico y serotoninérgico, cuyas interacciones son esenciales para entender el mecanismo de acción de los antipsicóticos. Sin embargo, las alteraciones de los

sistemas gabaérgico y, sobre todo, glutamatérgico en la esquizofrenia y su papel en el mecanismo de acción de los antipsicóticos, particularmente los de segunda generación, viene sugerido tanto en estudios preclínicos como en estudios clínicos. Así, el balance entre el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y la modulación de los receptores glutamatérgicos podría ser esencial en el tratamiento tanto de los síntomas positivos como de los negativos (de Bartolomeis et al., 2005).

Los antipsicóticos afectarían a la neurotransmisión glutamatérgica a través de diversas vías: modulando la liberación de glutamato en el estriado, interactuando directamente con los receptores NMDA, o alterando la densidad o la composición de la subunidad de los receptores glutamatérgicos (Goff y Coyle, 2001; Heresco-Levy, 2005). Sin embargo, el efecto sobre los receptores glutamatérgicos parece ser una de las características diferenciadoras entre los antipsicóticos convencionales y los de segunda generación (Goff y Coyle, 2001). Los fármacos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica podrían ser útiles en el manejo de los síntomas negativos y de los déficit cognitivos observados con frecuencia en la esquizofrenia (Tsai, 2005). La utilidad de los fármacos que interactúan con el glutamato en el tratamiento de la esquizofrenia viene apoyada por un reciente estudio a doble ciego y controlado con placebo en el que el topiramato, un fármaco con acción antagonista glutamatérgica, se mostraba eficaz en reducir síntomas psicopatológicos en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (Tiihonen et al., 2005).

## **Acamprosato**

El acamprosato o acetil homotaurinato de calcio es un fármaco con una estructura análoga a la de los aminoácidos neuromoduladores taurina y GABA (Boothby y Doering, 2005). Existe aún controversia sobre su mecanismo exacto de acción. Inicialmente se postulaba que actuaba fundamentalmente sobre los receptores gabaérgicos, y se llegó a sugerir un efecto agonista a nivel de dichos receptores (Daoust et al., 1992). Sin embargo, estudios posteriores han evidenciado que los efectos del acamprosato se producirían principalmente mediante su interacción con la neurotransmisión glutamatérgica en general, bien como un antagonista de los receptores ionotrópicos NMDA (Cano-Cebrián et al., 2003), o bien, tal como indican otros estudios, con un efecto antagonista a nivel de los receptores metabotrópicos glutamatérgicos, particularmente a nivel del subtipo 5 de este grupo de receptores (De Witte et al., 2005; Kotlinska et al., 2006).

El acamprosato, disponible en comprimidos de 333 mg, es por lo general bien tolerado y presenta pocos efectos secundarios. Su absorción en el tracto gastrointestinal es lenta y prolongada, vía paracelular, con una considerable variabilidad interindividual (Boothby y Doering, 2005; Saivin et al., 1998). Los niveles plasmáticos estables se alcanzan a los 5-7 días de haber iniciado el tratamiento. No presenta unión a proteínas plasmáticas y se excreta el 50 % del fármaco por la orina sin ser metabolizado. Se recomienda empezar su administración lo antes posible tras la desintoxicación, si bien algunos autores han sugerido empezar el tratamiento incluso durante ella (Gual y Lehert, 2001). La pauta recomendada es de 1.332 o 1.998 mg al día (en función del peso), repartidos en 2 o 3 tomas antes de las comidas. Está contraindicado en la insuficiencia hepática (Scott et al., 2005). Los estudios han mostrado que no presenta interacciones con la administración concomitante de alcohol, diazepam, disulfiram, imipramina o desipramina, de modo que los pacientes dependientes del alcohol pueden continuar tomando el medicamento durante una recaída (Saivin et al., 1998). Por su parte, la administración simultánea de acamprosato y naltrexona aumenta significativamente la absorción y la concentración plasmática máxima del primero (Mason et al., 2002). Hasta la fecha no hay datos que indiquen la existencia de interacciones con antipsicóticos, si bien, considerando las características farmacocinéticas del acamprosato, existe una baja probabilidad de que se produzcan.

A lo largo de los últimos 15 años, la seguridad y eficacia del acamprosato en la dependencia del alcohol, en combinación con tratamientos psicosociales, ha sido ampliamente establecida en múltiples ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo, tal como se ha observado en diversas revisiones sistemáticas (Boothby y Doering, 2005; Mann et al., 2004; Mason, 2005). De hecho, en una revisión en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 4.087 individuos, el 53 % de los cuales recibieron el fármaco activo, se observó que las tasas de abstinencia continuada eran significativamente más altas entre los pacientes tratados con acamprosato que entre aquellos tratados con placebo (36,1 % frente a 23,4 %;  $p < 0,001$ ) (Mann et al., 2004). Específicamente, el acamprosato se asocia con mayores tasas de abstinencia global, más tiempo hasta el primer consumo y mayor duración de la abstinencia acumulada en comparación con el placebo (Bouza et al., 2004; Mason, 2005). No existen todavía datos publicados sobre la eficacia del acamprosato en pacientes con dependencia del alcohol y un trastorno psicótico concomitante, lo cual no es sorprendente si tenemos en cuenta que la mayoría de ensayos clínicos sobre el fármaco excluían a pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia (Gual y Lehert, 2001; Swift y Pettinati, 2005; Tempesta et al., 2000).



Sin embargo, éste, al igual que otros fármacos *anticraving*, parecerían seguros y eficaces en combinación con los antipsicóticos (Ziedonis y D'Avanzo, 1998). Cabe mencionar que en la actualidad se están realizando sendos ensayos clínicos multicéntricos con acamprosato como tratamiento coadyuvante para pacientes con trastorno bipolar, financiados por el Stanley Medical Research Institute.

## Otros fármacos

### Memantina

La memantina es un fármaco útil para diversos trastornos neurológicos indicado para la enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave. Actúa mediante el bloqueo no competitivo de los receptores NMDA (Jarvis y Figgitt, 2003; Johnson y Kotermanski, 2006). Tras su administración oral, la memantina presenta una absorción completa con una biodisponibilidad aproximadamente del 100 %, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre las 3 y las 8 horas tras la toma (Möbius et al., 2004). No hay indicios de que la absorción de la memantina se vea afectada por la ingesta de alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es baja, de alrededor del 45 %. No se ha detectado in vitro ningún metabolismo catalizado por el citocromo P450 (Jarvis y Figgitt, 2003). El fármaco se excreta prácticamente inalterado por orina (75-90 %) con una vida media de eliminación de 60-80 horas (Periclou et al., 2006). No se han observado interacciones entre la memantina y otros fármacos excretados por vía renal (Möbius et al., 2004). Su perfil de tolerancia en los ensayos clínicos ha sido similar al placebo, y son sus efectos adversos más frecuentes mareo, confusión, dolor de cabeza y estreñimiento (Jarvis y Figgitt, 2003; Möbius et al., 2004). Si bien se ha sugerido que la memantina podría interactuar con los antipsicóticos en general, de modo que los efectos de éstos se podrían ver reducidos, no hay descritas interacciones específicas con ningún antipsicótico en particular.

La memantina ha sido considerado en el tratamiento de la demencia alcohólica tal como muestran los resultados de un pequeño estudio mediante PET (Preuss et al., 2001). Además, podría ser útil para la adicción al alcohol como parecen evidenciar estudios con animales y en humanos. Se ha observado que en ratas de laboratorio que han desarrollado dependencia del alcohol, la administración de memantina tras una fase de privación alcohólica se asociaba con una reducción significativa de los síntomas de abstinencia, sin aparición de efectos secundarios sedantes, disfóricos o estimulantes (Hölter et al., 1996). También la administración de memantina parece prevenir la aparición de convulsiones

propias del síndrome de abstinencia en ratas dependientes del alcohol (Kotlinska, 2001). En humanos se han evaluado los efectos agudos de la memantina sobre las respuestas fisiológicas y subjetivas del alcohol en un estudio a doble ciego con bebedores moderados (Bisaga y Evans, 2004). Se apreció que el tratamiento previo con memantina atenuaba el *craving* de alcohol antes pero no después de la administración de esta sustancia. Asimismo, la memantina aumentaba los efectos disociativos del alcohol, sin alterar sus efectos sedantes o estimulantes. No surgieron cambios fisiológicos, ni interacciones farmacocinéticas de la combinación de memantina con el alcohol. Además, en contraste con otros antagonistas NMDA como la dizocilpina (MK-801), que no parecen útiles en la clínica, la memantina se ha observado que revierte completamente los déficit cognitivos asociados a la ingesta crónica y la abstinencia de alcohol en ratas (Lukoyanov et al., 2001). Por lo tanto, a pesar de que las evidencias científicas continúan siendo limitadas, a partir de los datos disponibles procedentes de los diversos estudios, por su buen perfil de tolerabilidad, sus acciones clínicas, y su mecanismo de acción antagonista NMDA, la memantina podría constituir una buena opción en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

Diversos estudios han evaluado también la utilidad de la memantina en el tratamiento de la esquizofrenia debido a su acción antagonista NMDA y su buen perfil de tolerabilidad. A pesar de que se ha descrito el empeoramiento de los delirios y las alucinaciones visuales en una serie de casos con probable demencia de cuerpos de Lewy en el curso del tratamiento con memantina (Ridha et al., 2005), se ha mostrado útil en la terapia de diversos casos con esquizofrenia catatónica (Carpenter et al., 2006; Thomas et al., 2006), o como método coadyuvante para el tratamiento de los síntomas negativos de esquizofrenia en otra serie de casos (Gama et al., 2005). Otro aspecto en el que se ha sugerido una posible utilidad de fármacos como la memantina que actúan sobre la neurotransmisión glutamatérgica, en pacientes esquizofrénicos y por extensión en pacientes con patología dual, es en la mejoría de las funciones cognitivas frecuentemente deterioradas en estos trastornos (Silver et al., 2005). Se ha llegado a sugerir que, al menos desde un punto de vista teórico, la memantina podría ejercer un papel neuroprotector en pacientes con esquizofrenia (Rands, 2005).

## Otros fármacos

Si bien múltiples fármacos antagonistas glutamatérgicos han sido considerados en el tratamiento de la dependencia del alcohol con o sin un trastorno psíquico asociado, las evidencias científicas para la mayoría de estos fármacos son muy limitadas.

El neramexane (MRZ 2/579) es otro antagonista selectivo del receptor glutamatérgico NMDA, aún en fase de investigación. Está siendo evaluado para el tratamiento de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, así como en la adicción al alcohol. De este modo, en un modelo animal con ratas dependientes del alcohol en las que se evaluó en condiciones a doble ciego los efectos agudos y crónicos del tratamiento con neramexane, se observó que su administración específicamente reducía la ingesta de alcohol, sin efectos secundarios visibles e independientemente de la motivación (Hölter et al., 2000). En otro estudio con animales de experimentación, el neramexane también inhibía la adquisición y expresión de la preferencia de lugar inducida por el alcohol y el desarrollo de dependencia (Kotlinska et al., 2004). Sin embargo, en un estudio comparativo con acamprosato en un modelo animal de recaídas, mientras el acamprosato selectiva y significativamente reducía las conductas de búsqueda de alcohol provocadas por estímulos ambientales predictores de la disponibilidad de alcohol, el neramexane se asociaba con una inhibición de las conductas de ingesta no selectiva (Bachteler et al., 2005). Por otro lado, tal como ocurre con la memantina y con otros antagonistas NMDA, el neramexane podría ejercer una acción neuroprotectora que resultaría ser muy útil en pacientes esquizofrénicos en general y en aquellos con patología dual en particular (Danysz y Parsons, 2002).

## Conclusiones

De los fármacos que actúan sobre el receptor glutamatérgico, y específicamente aquellos con acción antagonista sobre él, el acamprosato constituye el ejemplo más destacado en el tratamiento de pacientes dependientes del alcohol. Sin embargo, hasta la fecha sorprendentemente son muy escasos los estudios realizados con éste o con fármacos como la memantina en el tratamiento de paciente con dependencia del alcohol y un trastorno psicótico concomitante. A pesar de ello, debido a su perfil farmacológico, estos fármacos podrían ser particularmente útiles en el manejo de los síntomas negativos de la esquizofrenia concomitante y del deterioro cognitivo frecuentemente presente en pacientes con consumo crónico de alcohol y/o con esquizofrenia. No obstante, son necesarios más datos que confirmen estas hipótesis.

## Bibliografía

- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gasbarrini G. Alcoholism Treatment Study Group. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav.* 2005;30:1209-24.

- Bachteler D, Economidou D, Danysz W, Ciccocioppo R, Spanagel R. The effects of acamprosate and neramexane on cue-induced reinstatement of ethanol-seeking behavior in rat. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1104-10.
- Bisaga A, Evans SM. Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology*. (Berl) 2004;172:16-24.
- Boothby LA, Doering PL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*. 2005;27:695-714.
- Bouza C, Angeles M, Muñoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004;99:811-28.
- Cano-Cebrián MJ, Zornoza-Sabina T, Guerri C, Polache A, Granero L. Local acamprosate modulates dopamine release in the rat nucleus accumbens through NMDA receptors: an in vivo microdialysis study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003;367:119-25.
- Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother*. En prensa. 2006.
- Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol*. 1997;37:205-37.
- Danysz W, Parsons CG. Neuroprotective potential of ionotropic glutamate receptor antagonists. *Neurotox Res*. 2002;4:119-26.
- Daoust M, Legrand E, Gewiss M, Heidbreder C, DeWitte P, Tran G, et al. Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;41:669-74.
- De Bartolomeis A, Fiore G, Iasevoli F. Dopamine-glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: implication for new pharmacological strategies in psychosis. *Curr Pharm Des*. 2005;11:3561-94.
- De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs*. 2005;19:517-37.
- Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend*. 1995;38:95-137.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999;51:7-61.
- Gama CS, Antunes P, Moser C, Belmonte-de-Abreu PS. A memantina como terapia adjuvante para os sintomas negativos da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27:257-8.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1367-77.
- Gual A, Leher P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol*. 2001;36:413-8.
- Haro G, Cervera G, Martínez-Raga J, Pérez-Gálvez B, Fernández-Garcés M, Sanjuan J. Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias desde una perspectiva neurocientífica (II): Alcohol, benzodiazepinas y nicotina. *Actas Esp Psiquiatria*. 2003;31:284-98.
- Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2005;10:827-44.
- Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17:31-108.

- Hölter SM, Danysz W, Spanagel R. Evidence for alcohol anti-craving properties of memantine. *Eur J Pharmacol.* 1996;314:R1-2.
- Hölter SM, Danysz W, Spanagel R. Novel uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptor antagonist MRZ 2/579 suppresses ethanol intake in long-term ethanol-experienced rats and generalizes to ethanol cue in drug discrimination procedure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292:545-52.
- Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging.* 2003;20:465-76.
- Jia Z, Lu YM, Agopyan N, Roder J. Gene targeting reveals a role for the glutamate receptors mGluR5 and GluR2 in learning and memory. *Physiol Behav.* 2001;73:793-802.
- Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:61-7.
- Kenny PJ, Markou A. The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:265-72.
- Koob GP, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. *Recent Dev Alcohol.* 1992;10:201-33.
- Kotlinska J. NMDA antagonists inhibit the development of ethanol dependence in rats. *Pol J Pharmacol.* 2001;53:47-50.
- Kotlinska J, Biala G, Rafalski P, Bochenski M, Danysz W. Effect of neramexane on ethanol dependence and reinforcement. *Eur J Pharmacol.* 2004;503:95-8.
- Kotlinska J, Bochenski M, Danysz W. N-methyl-D-aspartate and group I metabotropic glutamate receptors are involved in the expression of ethanol-induced sensitization in mice. *Behav Pharmacol.* 2006;17:1-8.
- Kranzler HR, Del Boca FK, Rounsaville BJ. Comorbid psychiatric diagnosis predicts three-year outcomes in alcoholics: a posttreatment natural history study. *J Stud Alcohol.* 1996;57:619-26.
- Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, Webb E, Gueorgueva R, D'Souza DC, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:2020-8.
- Luján-Miras R. Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Rev Neurol.* 2005;40:43-53.
- Lukoyanov NV, Paula-Barbosa MM. Memantine, but not dizocilpine, ameliorates cognitive deficits in adult rats withdrawn from chronic ingestion of alcohol. *Neurosci Lett.* 2001;309:45-8.
- Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:51-63.
- Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27:596-606.
- Mason BJ. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin pharmacother.* 2005;6:2103-15.
- Möbius HJ, Stöffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride. Pharmacological and clinical profile. *Drugs Today. (Barc)* 2004;40:685-95.

- Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*. 1992;258:597-603.
- O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1423-31.
- Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:134-43.
- Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorguieva R, Jatlow P, Boutros NN, Trevisan L, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1776-82.
- Preuss UW, Bahlmann M, Bartenstein P, Schutz CG, Soyka M. Memantine treatment in alcohol dementia: rapid PET changes and clinical course. *Eur Neurol*. 2001;45:57-8.
- Rands GSJ. Memantine as a neuroprotective treatment in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005;186:77.
- Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program: historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:934-41.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
- Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology*. 2005;65:481-2.
- Roberto M, Bajo M, Crawford E, Madamba SG, Siggins GR. Chronic ethanol exposure and protracted abstinence alter NMDA receptors in central amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:988-96.
- Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:331-45.
- Schoepp DD. Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *JPET*. 2001;299:12-20.
- Scott LJ, Figgitt DP, Keam SJ, Waugh J. Acamprosate: a review of its use in the maintenance of abstinence in patients with alcohol dependence. *CNS Drugs*. 2005;19:445-64.
- Silver H, Goodman C, Isakov V, Knoll G, Modai I. A double-blind, cross-over comparison of the effects of amantadine or placebo on visuomotor and cognitive function in medicated schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:319-26.
- Swift R, Pettinati HM. 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.
- Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:202-9.
- Testa CM, Standaert DG, Young AB, Penney JB. Metabotropic glutamate receptor mRNA expression in the basal ganglia of the rat. *J Neurosci*. 1994;14:3005-18.
- Thomas C, Carroll BT, Maley RT, Jayanti K, Koduri A. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162:626.

- 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;66:1012-5.
- Tsai SJ. Central N-acetyl aspartylglutamate deficit: a possible pathogenesis of schizophrenia. *Med Sci Monit*. 2005;11:HY39-45.
- Verheul R, Van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1999;34:197-222.
- Ziedonis DM, D'Avanzo K. Schizophrenia and substance abuse. En: Kranzler HR, Rounsaville BJ, editores. *Dual diagnosis and treatment: substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 427-65.





# 6

## Psicoestimulantes en esquizofrenia dual

Carlos Roncero Alonso, Xavier Castells Cervelló,  
Miguel Casas Brugué

---

---

### Introducción

Desde el punto de vista farmacológico, psicofarmacológico y taxonómico no es fácil definir y responder a las preguntas: ¿Qué es un psicoestimulante?, ¿qué fármacos son psicoestimulantes?, ¿cómo actúan los psicoestimulantes?

El término *psicoestimulante* no tiene una definición clara y consensuada que aparezca en los manuales de farmacología o psicofarmacología. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su clasificación farmacológica conocida internacionalmente como *Anatomical Therapeutic Chemical classification* (ATC), recoge un grupo de fármacos bajo el epígrafe *N06B psychostimulants, agents used for adhd and nootropics* que incluye la cafeína, el metilfenidato, la dexanfetamina o el modafinilo. También aparecen fármacos de dudosas propiedades psicoestimulantes y de nula eficacia clínica como la citicolina o el piracetam. Por el contrario, se encuentra en este grupo la atomoxetina, un agonista noradrenérgico indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el adulto, y que se caracteriza justamente por no ser un psicoestimulante (Simpson y Plosker, 2004). Finalmente, fármacos como el mazindol o la nicotina, entre muchos otros, no están clasificados dentro de este grupo farmacológico a pesar de tratarse de psicoestimulantes. Si se utiliza la clasificación americana de la American Hospital Formulary Service (AHFS),

la *Pharmacologic-Therapeutic Classification System*, se encuentra un problema similar. Esto sucede porque, a diferencia de otros grupos farmacológicos, los psicoestimulantes se caracterizan por un efecto farmacológico muy amplio e inespecífico.

En pacientes esquizofrénicos es frecuente el uso de sustancias estimulantes como la cocaína (Casas et al., 2002) o las anfetaminas (Carnwath et al., 2002; Casas et al., 2002). Se conoce que los esquizofrénicos que abusan de estimulantes tienen un peor pronóstico, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Es frecuente que no cumplan con el tratamiento prescrito y que necesiten ser hospitalizados en más ocasiones, con empeoramiento de su pronóstico (LeDud et al., 1995). El uso de estimulantes puede producir síntomas psicóticos y, en los pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia, desencadenar una descompensación. Además, en esquizofrénicos con dependencia de cocaína se han descrito alteraciones relacionadas con el consumo de esta droga y el *craving* (Copersino et al., 2004).

El consumo de estimulantes se ha estimado alrededor de cuatro veces más frecuente en esquizofrénicos que en los que no lo son (LeDuc et al., 1995). Además del consumo de psicoestimulantes ilegales, el consumo de los legales como las xantinas (cafeína, teofilina) también es muy frecuente en pacientes esquizofrénicos (Casas et al., 2002).

Por otra parte, el consumo de psicoestimulantes en pacientes no psicóticos se ha relacionado con la aparición de síntomas psicóticos (Roncero et al., 2001), que en consumidores de cocaína que acuden en busca de tratamiento se sitúa alrededor del 60 % de los casos (Roncero et al., 2006).

La detección del consumo no es sencilla en los pacientes esquizofrénicos, que suelen declarar con menos frecuencia el uso de sustancias estimulantes. Por ello se recomienda realizar análisis de orina para detectar estas sustancias como procedimiento de rutina. Hay estudios que apuntan que en los últimos años el consumo de anfetaminas en esquizofrénicos, medido por la detección de estas sustancias en orina, está declinando y parece estar siendo sustituido por el de cocaína (Patkar et al., 1999). La prevalencia del consumo de cocaína en los esquizofrénicos varía entre el 22 % y el 31 %, según estudios (Batel, 2000).

El aumento del consumo de cocaína en los últimos años ha sido muy importante, tanto en la población general como en los esquizofrénicos, representando en la actualidad un problema de salud pública. Cuando se ha valorado la prevalencia de análisis urinarios positivos para cocaína en pacientes esquizofrénicos

cos y esquizoafectivos que acuden al servicio de urgencias, se ha detectado un cambio desde el 0 % en el año 1988 hasta el 73 % en el año 1996 (Patkar et al., 1999). La cocaína puede estar reemplazando al uso de estimulantes, lo que supone un cambio tanto cuantitativo como cualitativo en relación a la posibilidad de encontrar pacientes esquizofrénicos con trastornos relacionados con la cocaína. El patrón de uso de cocaína por los esquizofrénicos es más intermitente que en la población general, por lo que se ha relacionado con las variaciones en la gravedad de la sintomatología positiva y negativa (North et al., 1998).

En relación al consumo de cafeína, es muy frecuente que los pacientes esquizofrénicos tomen altas dosis de café. El consumo suele tener el objetivo de mejorar los síntomas de la enfermedad o de disminuir los efectos secundarios de la medicación (Casas et al., 2002). En ocasiones es imprescindible aumentar la dosis de antipsicóticos debido al consumo de estas sustancias. Esto supone que en algunos pacientes pueda ser necesario disminuir o eliminar el consumo de cafeína. Hay pacientes en los que es imposible acabar bruscamente con el consumo de café, especialmente en los que ingieren más de seis tazas al día, por lo que se ha recomendado realizar una disminución gradual de las tazas de café hasta la completa abstinencia (Wilkins, 1997; Casas et al., 2006). Cuando no sea posible o el paciente no tolere la supresión del consumo, se recomienda sustituir progresivamente las tazas de café por café descafeinado. Habitualmente los bebedores de café no tienen preferencias por el café frente al descafeinado una semana después de estar tomando este último.

## Bases neurobiológicas

Se entiende por efecto psicoestimulante el incremento de la actividad del sistema nervioso central. De éste resulta una disminución del cansancio, una mejoría en la realización de tareas simples, un aumento de la actividad motora, una disminución del apetito y, en ocasiones y en función de la dosis y de la vía de administración, euforia, lo que puede llevar a un uso repetido que desencadene abuso o dependencia (Boutrel y Koob, 2004; King et al., 2005). Se trata pues de un efecto farmacológico muy amplio que puede ser inducido por numerosos fármacos. Tampoco hay un único neurotransmisor o vía neurológica responsable de tal efecto.

De todos los fármacos con propiedades psicoestimulantes se considera la anfetamina como la sustancia de referencia. Este fármaco se caracteriza a nivel farmacodinámico por inhibir la recaptación de noradrenalina (NA), dopamina

(DA) y serotonina (5HT), aumentar su liberación desde la neurona presináptica e inhibir su metabolización por medio de la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) (Camí y Farré, 2003).

La cocaína, otro poderoso psicoestimulante, es también un agonista monoaminérgico, pero en este caso su mecanismo de acción se circunscribe a la inhibición de la recaptación de NA, DA y 5HT (Camí y Farré, 2003). El metilfenidato tiene un mecanismo de acción similar a la cocaína pero es un inhibidor de la 5HT menos potente.

El modafinilo, la cafeína o la nicotina son también agonistas monoaminérgicos, pero en este caso indirectos. El modafinilo aumenta la DA y NA mediante un complejo mecanismo que implica el sistema hipocretina/orexina. La nicotina aumenta la secreción de DA a través del agonismo nicotínico (Boutrel y Koob, 2004). Finalmente, la cafeína inhibe el receptor de la adenosina, con lo que la acción inhibitoria de este neurotransmisor sobre la DA queda bloqueada y, en consecuencia, aumenta la secreción de DA (Casas et al., 2006). No obstante, algunos investigadores consideran que la cafeína también tiene propiedades agonistas dopaminérgicas directas (Fredholm et al., 1999).

La discusión sobre la importancia de alguna de las monoaminas en el efecto farmacológico psicoestimulante no está resuelta. En la actualidad este debate se centra principalmente en las dos catecolaminas: NA o DA. Es quizás la hipótesis que aboga por la implicación fundamental dopaminérgica en la acción de los psicoestimulantes la que está más aceptada hoy en día. Se han desarrollado hipótesis acerca de que la importancia de la DA, más que en el efecto estimulante, se produce en el sistema del refuerzo y la recompensa, fundamentales en la instauración del proceso de abuso y dependencia de sustancias. Por este motivo, actualmente, una de las principales líneas de investigación del tratamiento de la dependencia de estimulantes se centra en el transportador dopaminérgico (Dutta et al., 2003). Los autores que señalan que el peso de la acción estimulante se halla en el agonismo noradrenérgico justifican su posicionamiento en el hecho de que las anfetaminas, desde un punto de vista farmacodinámico, son agonistas más potentes sobre la NA que sobre la DA o la 5HT (Rothman et al., 2001).

En resumen, el concepto de efecto psicoestimulante es complejo e inespecífico. Por este motivo, se hace difícil explicar este efecto farmacológico por la mediación de un único neurotransmisor o vía neurológica. Sin embargo, el agonismo monoaminérgico (DA, NA), de forma directa o indirecta, es el mecanismo de acción común de todos los psicoestimulantes.

Por otra parte, existen cuatro vías implicadas clásicamente en la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia: la vía nigroestriatal, relacionada con los efectos motores y extrapiramidales; la vía mesolímbica, cuya hiperactivación se ha relacionado con los síntomas positivos de la esquizofrenia; la vía mesocortical, cuya hipoactividad se ha relacionado con los síntomas negativos; y la vía tuberoinfundibular, implicada en la regulación de la prolactina en el lóbulo anterior de la hipófisis y en la aparición de los efectos endocrinos. Como se ha señalado, algunos psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas, etc.) incrementan directamente la concentración dopaminérgica, mientras las xantinas la incrementan indirectamente (Casas et al., 2006). Aunque se ha relacionado la aparición de síntomas positivos con el consumo de psicoestimulantes (Roncero et al., 2001), el incremento o la regulación del sistema dopaminérgico por fármacos estimulantes podría ser utilizado en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos.

## Usos basados en la evidencia

### Psicoestimulantes en el tratamiento de la dependencia de estimulantes

El cambio en el tratamiento y el pronóstico de la dependencia de la heroína que supuso la introducción de la metadona como terapia agonista sustitutiva ha servido como catalizador de la investigación de otros tratamientos sustitutivos en distintas dependencias, entre ellas la de los estimulantes.

El caso paradigmático del uso de agonistas para el tratamiento de la dependencia de estimulantes, es el uso de la nicotina para la adicción al tabaco. La nicotina, sobre todo en forma de parches transdérmicos o en presentaciones de absorción sublingual o intranasal, ha mostrado tener una eficacia superior al placebo en el tratamiento de la dependencia de la nicotina, con una proporción de pacientes que no han recaído en el consumo de tabaco al cabo de un año de algo más del doble respecto a los que recibían placebo (Silagy et al., 2004).

El uso de estimulantes en el tratamiento de la dependencia de cocaína o anfetaminas se basa en la hipótesis de trabajo que señala que con la administración de estos fármacos, cuyo mecanismo de acción y efectos farmacológicos es parecido al de la cocaína o las anfetaminas, se logrará mitigar la disregulación dopaminérgica que caracteriza la retirada de la sustancia objeto de dependencia. Con ello se atenuará el síndrome de abstinencia y el *craving*, y por tanto se logrará una mayor confortabilidad durante el proceso de desintoxicación, una mayor adherencia terapéutica y un menor consumo de la droga de abuso.

Numerosos psicoestimulantes se han estudiado para el tratamiento de la dependencia de cocaína. Entre ellos: bupropion, cocaína, dexanfetamina dietilpropion, fentermina, mazindol, metilfenidato, modafinil y pemolina (para una revisión exhaustiva de este tema: Grabowski et al., 2004; Gorelick et al., 2004; Castells et al., 2006). Los que han mostrado mayor eficacia son la dexanfetamina a dosis entre 15 y 60 mg/día y el modafinilo con dosis entre 200 y 400 mg/día. La eficacia de estos estimulantes se centra en la disminución del consumo de cocaína valorado mediante la proporción de muestras de orina positivas para el metabolito de la cocaína, benzoilecgonina. Sin embargo, no se ha logrado una mayor retención terapéutica ni una clara y significativa disminución del *craving* de cocaína con la administración de estimulantes. Si se tiene en consideración el fracaso de las alternativas farmacológicas estudiadas como los antidepresivos, el litio, los antiepilépticos o los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina o la pergolida (De Lima et al., 2002), los resultados con psicoestimulantes como tratamiento sustitutivo de la cocaína son muy prometedores. Por tanto, no es de extrañar que actualmente haya tres psicoestimulantes en fase de desarrollo clínico para este trastorno: dexanfetamina, modafinilo y cafeína.

En relación al uso de estimulantes para el tratamiento de la dependencia de anfetaminas existe poca información. Sólo se ha investigado la eficacia de la dexanfetamina en numerosos estudios no controlados y en un ensayo clínico controlado con placebo. Aunque sin alcanzar la significación estadística, este ensayo clínico mostró que la administración de 60 mg/día de dexanfetamina disminuía el consumo de anfetamina ilegal y la gravedad de la adicción (Shearer et al., 2001).

La sustitución de psicoestimulantes ilegales por agonistas de uso legal bajo prescripción médica es hoy por hoy una de las estrategias farmacológicas en investigación más prometedora y que probablemente cambiará los algoritmos terapéuticos de estos pacientes en un futuro próximo.

### Psicoestimulantes en el tratamiento de esquizofrénicos duales

Como se ha señalado, existen algunas evidencias sobre el tratamiento de la dependencia de psicoestimulantes, como las anfetaminas, con las dextroanfetaminas. En esquizofrénicos, los efectos subjetivos más frecuentes de las anfetaminas, informados por los pacientes, son la mejoría del humor, la mayor sensación de energía y la mejoría y mayor claridad en el pensamiento (Baigent et al., 1995). Por ello, se ha investigado sobre la utilidad de las propias anfetaminas en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Van

Kammen y Boronow, 1988), que podría corresponder a una forma de automedicación con el objetivo de reducir la sintomatología negativa y de mejorar los síntomas depresivos (Wilkins, 1997). En este sentido, se ha observado la mejoría de la sintomatología negativa en pacientes que recibían dextroanfetamina intravenosa (Van Kammen y Boronow, 1988), y se ha descrito la mejoría en la reducción de la sintomatología negativa en los esquizofrénicos que usan estimulantes (Baigent et al., 1995). También existe algún estudio abierto en pacientes esquizofrénicos dependientes de anfetaminas en los que se ha ensayado el tratamiento con dextroanfetamina (Carnwath et al., 2002).

Carnwath et al. (2002) ensayaron, en ocho esquizofrénicos con dependencia de anfetaminas, tratamiento con dextroanfetaminas. La mitad de los casos mejoraron claramente, tanto a nivel del consumo de sustancias de abuso como de su salud mental. En dos casos la mejoría fue parcial, y en los otros dos el tratamiento fue inefectivo, pero no se produjo empeoramiento. La adherencia al tratamiento mejoró en la mayoría de los pacientes. En ninguno de ellos empeoró el trastorno psicótico. Aunque los resultados son parciales hay que tener en cuenta la gravedad de los pacientes y el que ya hubieran recibido otros tratamientos intensivos para la patología dual.

En relación a la cocaína, se ha propuesto que su consumo podría reducir la sintomatología negativa de la esquizofrenia y mejorar la depresiva, por lo que puede ser usado por algunos pacientes para mejorar su estado afectivo. Sin embargo, el impacto de la cocaína en el sistema dopaminérgico puede resultar tan importante que desencadene un episodio psicótico agudo en pacientes psicóticos crónicos y que aumente los síntomas de ansiedad y depresión. Además, el abuso de cocaína disminuye la efectividad de los neurolépticos (Laudet et al., 2000). No hay estudios que hayan ensayado el tratamiento con cocaína en pacientes esquizofrénicos. Tampoco existen estudios con cafeína en el tratamiento de la dependencia de cafeína. Se postula que el elevado consumo de ésta se debe a una forma de automedicación para compensar los síntomas negativos, así como los efectos cognitivos de los antipsicóticos y de los anticolinérgicos.

## **Propuestas de actuaciones clínicas**

En pacientes esquizofrénicos con abuso de cocaína o anfetaminas se debe plantear la desintoxicación y el mantenimiento de la abstinencia de estas sustancias. Se recomienda incluir a los pacientes en un programa completo que incluya un tratamiento médico psiquiátrico, en el que se puedan hacer controles analíti-

cos. Sin embargo, cuestiones como la de la realización de una correcta desintoxicación o la de cómo llevar a cabo un adecuado tratamiento de mantenimiento no están resueltas en la actualidad.

Como tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que usan estimulantes se han propuesto fármacos con un perfil agonista del receptor dopaminérgico D1, ya que podrían disminuir el impulso hacia el consumo de estimulantes (Wilkins, 1997).

También se ha planteado la posibilidad de utilizar fármacos anfetamínicos. Existen resultados prometedores en el tratamiento de pacientes dependientes de estimulantes con psicoestimulantes. En esquizofrénicos duales, en la actualidad, no existen trabajos aleatorizados. Sin embargo, se han descrito casos de pacientes esquizofrénicos que sugieren que, en algunos de ellos, se podría plantear el tratamiento de desintoxicación o de mantenimiento con estas sustancias. No se debe olvidar que antes de realizar generalizaciones en la práctica clínica habitual se deben realizar estudios controlados.

En relación a la dependencia de cafeína, cuando ésta es muy importante, con ingestas de más de 1 g de cafeína al día o más de ocho tazas de café, puede ser necesario realizar su sustitución con pastillas de cafeína (Casas et al., 2002). Tampoco es descartable, en el futuro, que se puedan realizar estudios sobre el tratamiento de desintoxicación o mantenimiento en esquizofrénicos duales con xantinas.

## Bibliografía

- Baigent M, Holme G, Hafner RJ. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 1995;29:69-74.
- Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2000;15:115-22.
- Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*. 2004;27:1181-94.
- Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003;349:975-86.
- Carnwath T, Garvey T, Holland M. The prescription of dexamphetamine to patients with schizophrenia and amphetamine dependence. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):373-7.
- Casas M, Roncero C, Rubio G. Esquizofrenia y abuso de drogas. En: López-Ibor JJ, coordinador. *Resolución de problemas en el manejo de la esquizofrenia*. Madrid: Edipharma; 2002. p. 59-75.
- Casas M, Roncero C, Castells X, Ramos J. Xantinas. En: Cervera G, Valderrama JC, Pérez de los Cobos J, Rubio G, San L, editores. *Tratado de SET de Trastornos Adictivos*. Madrid: Panamericana; 2006. p. 315-20.



- Castells X, Casas M, Bosch R, Vidal X, Ramos-Quiroga JA, Roncero C, et al. Efficacy of locomotor stimulants for cocaine dependence. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. En prensa. 2006.
- Copersino ML, Serper MR, Vadhan N, Goldberg BR, Richarme D, Chou JC, et al. Cocaine craving and attentional bias in cocaine-dependent schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2004;128(3):209-18.
- Dutta AK, Zhang S, Kolhatkar R, Reith ME. Dopamine transporter as target for drug development of cocaine dependence medications. *Eur J Pharmacol.* 2003;479:93-106.
- Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51:83-133.
- Gorelick DA, Gardner EL, Xi ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs.* 2004;64:1547-73.
- Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus SS. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addict Behav.* 2004;29:1439-64.
- King GR, Ellinwood EH. Amphetamines and other stimulants. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. *Substance abuse. A comprehensive textbook.* 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Laudet AB, Magura S, Vogel HS, Knight E. Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *J Subst Abuse Treat.* 2000;18:321-9.
- De Lima MS, de Oliveira Soares BG, Reisser AA, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction.* 2002;97:931-49.
- LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;121(4):407-27.
- 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;186:393-400.
- Patkar AA, Alexander RC, Lundy A, Certa KM. Changing patterns of illicit substance abuse among schizophrenic patients: 1984-1996. *Am J Addict.* 1999;8(1):65-71.
- Roncero C, Ramos JA, Collazos F, Casas M. Complicaciones psicóticas del consumo de cocaína. *Adicciones.* 2001;13(Suppl 2):179-89.
- Roncero C, Trasovares M, Egado A, Bruguera E, Casas M. Cocaína y psicopatología. En prensa. 2006.
- Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse.* 2001;39:32-41.
- Shearer J, Wodak A, Mattick RP, Van Beek I, Lewis J, Hall W, et al. Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. *Addiction.* 2001;96:1289-96.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD000146.
- Simpson D, Plosker GL. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs.* 2004;64:205-22.
- Van Kammen DP, Boronow JJ. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1988;3(2):111-21.
- Wilkins JN. Pharmacotherapy of Schizophrenia with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull.* 1997;23:215-28.



# 7

## Benzodiazepinas en esquizofrenia dual

Sara Martínez Barrondo, Pilar Alejandra Saiz Martínez,  
Luis Jiménez Treviño, María Paz García-Portilla González,  
Manuel Bousoño García, Julio Bobes García

---

---

---

### Introducción

Desde hace unos años se ha observado un creciente interés por los trastornos mentales coexistentes con el consumo de sustancias psicoactivas, no sólo por la influencia en el tratamiento en sí mismo, sino por las consecuencias en el pronóstico de ambos procesos. Se ha estimado que existe en la población americana entre un 30 y un 50 % de comorbilidad en la población psiquiátrica, y más de un 80 % en la población toxicómana (Sociedad Española de Psiquiatría, 2004). En concreto, para la esquizofrenia se ha observado un riesgo seis veces superior a la población general de comorbilidad con un trastorno inducido por el abuso de sustancias. En un estudio en Australia se determinó que, al cabo de 6 meses, el 26,8 % de las personas esquizofrénicas presentaban abuso o dependencia de sustancias, y que a lo largo de la vida dicho porcentaje aumentaba hasta el 59,8 % (Fowler et al., 1998).

En el caso de los trastornos psicóticos duales, para una correcta evaluación y diagnóstico, es importante la diferenciación del trastorno psicótico inducido por sustancias del trastorno psicótico primario coexistente con consumo de tóxicos. La distinción se basa en el marco temporal del inicio de los síntomas psicóticos y del consumo o abstinencia de la sustancia psicoactiva. El trata-

miento de los trastornos duales es complejo y se aconseja que sea independiente, aunque tratando ambos de forma integrada y conjunta. Las principales dificultades en el tratamiento se plantean por la presencia de una escasa adherencia a los mismos, debido a conductas maladaptativas y déficit neuropsicológicos.

Las benzodiazepinas (BZD) son sustancias psicoactivas, que surgen en la década de los sesenta como fármacos con propiedades sedantes, ansiolíticas, hipnóticas, miorelajantes y anticonvulsionantes. Ejercen tanto su acción terapéutica como sus efectos indeseables mediante la unión a receptores benzodiazepínicos por medio de una modulación del complejo GABA A, que permite una mayor apertura de los canales de cloro, con el paso de éste al interior celular y por tanto una acción inhibitoria. Estos fármacos, al unirse al receptor GABA A, llevan a cabo una regulación alostérica, que hace que el receptor aumente su afinidad por el neurotransmisor GABA (Mondragón et al., 2004).

Son muchos los fármacos que se agrupan bajo este conjunto. Presentan propiedades farmacocinéticas distintas que hacen que según las circunstancias se empleen unos u otros, en función de su vida media, el inicio de acción, su metabolismo, etc. En la tabla 1, se exponen las propiedades farmacocinéticas de las BZD (Soler y Gascón, 2005).

Entre los efectos indeseables de las BZD es frecuente la presencia de tolerancia, dependencia y síndrome de discontinuación. La tolerancia hace que se requieran paulatinamente dosis más elevadas del fármaco para la obtención de los mismos beneficios que producía al principio del tratamiento. Además, el tratamiento prolongado puede favorecer la dependencia y la aparición de síndrome de abstinencia tras la interrupción brusca del tratamiento, con una clínica sobre todo física.

En nuestro país, las BZD ocupan el segundo lugar en número de prescripciones tras los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Estos datos sugieren que la prevalencia de trastornos susceptibles de ser tratados con BZD es elevada, pero también ponen de manifiesto que un sector de la población podría estar consumiéndolas bajo un patrón de automedicación (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003).

Aunque las BZD no inducen euforia, no tienen efectos reforzadores, ni generan conductas de búsqueda en sujetos normales o incluso en personas con ansiedad, en aquellos individuos con historia personal o familiar de abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias psicoactivas, sí tienen efectos subjetivos

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de las BZD

Fármaco	Semivida (horas)	Metabolitos activos
Alprazolam	6-25	No significativos
Bentacepam	4-5	No
Bromacepam	8-20	Sí
Brotiozolam	3-8	No significativos
Clonacepam	21-22	No
Cloracepato	30-100	Sí
Clordiacepóxido	5-30	Sí
Diacepam	14-100	Sí
Flunitracepam	9-30	No
Fluracepam	24-100	Sí
Halacepam	15-100	Sí
Ketazolam	15-52	Sí
Loprazolam	4-12	Sí
Loracepam	9-22	No
Lormetacepam	8-15	No
Medacepam	1-2	Sí
Midazolam	1-5	Sí
Nitracepam	15-40	No
Oxacepam	4-24	No
Pinacepam	15-20	Sí
Quacepam	25-41	Sí
Triazolam	1-10	No significativos

reforzadores y pueden constituirse como sustancias de abuso. Esto explicaría que las personas con problemas con otras sustancias psicoactivas, sobre todo alcohol, cocaína u opiáceos, con frecuencia consuman y abusen de BZD (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003).

Los motivos expuestos con anterioridad justifican que la conveniencia del empleo de BZD en el tratamiento de pacientes con patología dual sea muy controvertida.

## Evidencias

El tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos en general y de la esquizofrenia en particular se puede clasificar en varias fases.

Un tratamiento de la fase aguda, en la que existe una clara indicación del empleo de antipsicóticos, y en la que no está claro el empleo de las BZD como tratamiento complementario. En estudios previos a la existencia de las formas intramusculares de los antipsicóticos de nueva generación, se recomendaba el uso de altas dosis de BZD durante períodos de tiempo muy cortos, con el objetivo de tratar la ansiedad, la agitación y los síntomas psicóticos (Arana et al., 1986; Miyamoto et al., 2003). Los tratamientos prolongados no estaban, sin embargo, justificados. En este sentido, se defendía la hipótesis de que el uso de BZD permitía disminuir las dosis de antipsicóticos para el control de los síntomas y, por lo tanto, aparecía un menor número de efectos adversos (American Psychiatric Association, 2005).

En estudios más recientes de los últimos años, el uso de los antipsicóticos de nueva generación por vía parenteral ha permitido y ha demostrado su eficacia en el control de la agitación y de la ansiedad, sin la necesidad de tratamiento benzodiazepínico coadyuvante (Mohr et al., 2005; Tulloch y Zed, 2004). A pesar de esto, el uso de BZD en las fases agudas de la enfermedad sigue siendo un aspecto muy controvertido, de modo que en una reciente revisión realizada por Cochrane (Gillies et al., 2005) no se hallan datos suficientes que defiendan o refuten el tratamiento combinado en dichas fases.

En la fase de estabilidad, los objetivos son el mantenimiento de la remisión o del control sintomático, evitar las recaídas y la adaptación a la vida en sociedad. Aunque las BZD pueden contribuir en el tratamiento de la ansiedad, no se recomienda su uso por el posible potencial de dependencia y de abuso asociado a su consumo crónico.

A lo largo del tratamiento de abuso o dependencia de distintas sustancias, las BZD pueden cumplir un papel importante (tabla 2) (Lorenzo et al., 2003). En el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos, se emplean aquellas de semivida larga, como el diacepam o el cloracepato dipotásico, con la finalidad de disminuir cierta sintomatología ansiosa, al igual que en las desintoxicaciones ultracortas.

En el tratamiento sintomático de la agitación o de las posibles crisis convulsivas de la intoxicación por cocaína o por anfetaminas, se recomienda el uso de diacepam. En el tratamiento sintomático de la intoxicación por alucinógenos

como el LSD, para los estados de ansiedad y agitación, se emplean las BZD. Las convulsiones ocasionadas por sustancias volátiles, al igual que las producidas por otros tóxicos, también se tratan con BZD.

Una de sus principales indicaciones es el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, en el que se consideran fármacos de primera elección. Se emplean BZD de vida media larga como el diacepam, el cloracepato dipotásico y el clordiacepóxido.

Otra de sus indicaciones fundamentales es el tratamiento del síndrome de abstinencia a BZD. En éste se suelen utilizar en dosis equivalentes al 50 % del consumo previo, con progresiva disminución de la dosis en el plazo de pocas semanas o días, según el grado de dependencia del sujeto. Los pacientes que consumen BZD de vida media corta pueden experimentar desde el inicio de la reducción síntomas agudos de abstinencia, relacionados con fluctuaciones plasmáticas. En esta situación se recomienda la sustitución, previa a la reducción, de la BZD de vida media corta por una dosis equipolente de otra BZD de vida media prolongada, para facilitar posteriormente una pauta eficaz de reducción (Sociedad Española de Psiquiatría, 2003). Para el tratamiento de la dependencia de barbitúricos se recomienda el uso de los mismos a dosis progresivamente descendentes. En este caso también estaría indicado el diacepam.

---

Tabla 2. Indicaciones del uso de BZD en el tratamiento del abuso o dependencia de sustancias

---

- Síndrome de abstinencia a opiáceos
  - Intoxicación por cocaína
  - Intoxicación por anfetaminas
  - Intoxicación por alucinógenos
  - Síndrome de abstinencia alcohólica
  - Síndrome de abstinencia a BZD
  - Desintoxicación de BZD
  - Dependencia de barbitúricos
  - Crisis convulsivas como complicación de consumo / abstinencia a diversas sustancias
- 

El tratamiento terapéutico de los trastornos psicóticos duales, sin embargo, tiene características diferenciales respecto a los trastornos psicóticos no duales, en concreto respecto a la esquizofrenia. En el tratamiento se identifican las siguientes peculiaridades: interferencias mutuas de ambos trastornos, incumplimiento de las prescripciones, necesidad de cuidados por la pérdida de apo-

yos sociales, carencia de recursos asistenciales reales, frecuentes trastornos de comportamiento en el seno familiar, y elevada incidencia de problemas legales (Pérez de los Cobos y Casas, 1995).

Desde el punto de vista farmacológico, son muy escasos o prácticamente inexistentes los estudios que determinan de forma precisa la indicación o no de BZD. En líneas generales, el tratamiento de estos trastornos duales es idéntico al de los trastornos psicóticos sin concomitancia con abuso de sustancias. No existe ninguna contraindicación absoluta para el empleo de cualquier psicofármaco. Las BZD pueden utilizarse para el tratamiento de la ansiedad, del insomnio, o para disminuir la dosis de antipsicóticos (Ochoa, 2002; Siris, 1990).

No obstante, existen otros autores que defienden el empleo de antipsicóticos atípicos como único fármaco en pacientes con esquizofrenia y trastorno por abuso de sustancias (Rubio y Casas, 2001). Incluso describen una disminución del abuso de sustancias en estos pacientes entre el 66 y el 75 %. Además, en caso de requerirse tratamiento coadyuvante para otros síntomas, exponen los riesgos concretos asociados al uso de BZD, desaconsejándolas (Miller y Guttman, 1997). Green et al. (2002) exponen la hipótesis de que los antipsicóticos atípicos, en concreto la clozapina, mediante su acción no potente de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, y potente de bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> y noradrenérgicos alfa 1 y 2, permitiría corregir transitoriamente la posible disfunción de dopamina existente en el circuito mesocorticolímbico.

## Experiencia clínica y consensos

Ya incluso en el tratamiento de las psicosis se indica, sin lugar a dudas, como fármacos de elección los antipsicóticos. Los consensos tanto sobre esquizofrenia (American Psychiatric Association, 2005), como sobre patología dual (Sociedad Española de Psiquiatría, 2004; Soler y Gascón, 2005), en general no aconsejan el empleo de BZD, por su elevado riesgo de tolerancia, dependencia y posible síndrome de abstinencia. No obstante, el citado consenso sobre esquizofrenia admite su utilidad en el tratamiento, en la fase de estabilidad, de ciertos síntomas de ansiedad e insomnio concretos, con cierta precaución en su prescripción por los efectos adversos mencionados.

Sin embargo, como ya se ha expuesto, distintos estudios ponen de manifiesto cómo en la práctica clínica diaria se combina el uso de antipsicóticos con el de BZD, de forma continuada o, sobre todo, en las fases psicóticas agudas (Clark



et al., 2004; Siris, 1990). En concreto, en el estudio observacional de Clark et al., se examinan los fármacos prescritos, desde 1990 a 1997, a 203 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y trastorno bipolar concomitantes con trastorno por abuso o dependencia de diversas sustancias. Al 43 % de los pacientes de la muestra estudiada se les había prescrito alguna BZD al menos en una ocasión durante los años de seguimiento de la investigación. Se observó, en este caso, cómo las tasas de remisión no se veían alteradas en función de la prescripción de BZD, ni del número de veces o tiempo que duró la misma. Sin embargo, los pacientes que recibieron BZD presentaban una sintomatología más grave tanto en general como en la esfera afectiva, evaluada mediante la escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), y una peor calidad de vida.

También se observa cómo las indicaciones a las que se hace referencia en la tabla 2 para el empleo de BZD en trastornos por abuso de sustancias se mantienen en la clínica diaria incluso en pacientes con esquizofrenia concomitante.

## Implicaciones legales

Los problemas de abuso y de desarrollo de tolerancia y abstinencia que pueden asociarse al uso terapéutico de las BZD han llevado a diferentes países a establecer normativas que regulen su dispensación y controlen su uso. En este sentido, la Agencia Española del Medicamento ha emitido una circular (Agencia Española del Medicamento, 2000) en la que se limitan las indicaciones, pautas posológicas y duración de los tratamientos con BZD y análogos (tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para el uso de BZD\*

Ansiedad	Duración del tratamiento lo más corta posible. Necesidad de reevaluar al paciente a intervalos regulares. Duración del tratamiento: no superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual. Sopesar cuidadosamente la necesidad de prolongar dicho tratamiento.
Insomnio	Duración del tratamiento lo más corta posible. Utilizar la dosis más baja recomendada. No exceder la dosis máxima. Duración del tratamiento: no superar las 4 semanas, incluyendo la retirada gradual.
Advertencia y precauciones	Tolerancia: posible pérdida de eficacia respecto a los efectos hipnóticos. Dependencia: pueden provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica y su retirada puede acompañarse de síntomas de retirada, ansiedad e insomnio de rebote. Amnesia.

\*Agencia Española de Medicamento, Circular n.º 3 / 2000.

## Conclusiones

En resumen, podría decirse, según los datos más actuales, que el uso de BZD en trastornos psicóticos duales no está indicado, no sólo por sus efectos adversos de tolerancia, dependencia y abstinencia, sino porque los propios antipsicóticos atípicos podrían ser útiles en el tratamiento de la psicosis y del trastorno por abuso de sustancias. Sin embargo, la práctica clínica diaria muestra datos en los que el empleo de BZD en estos pacientes es elevado. En general, serían convenientes más estudios sobre este tema, dada la escasez de los existentes.

## Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento. Circular n.º 3/2000. 2000.
- American Psychiatric Association. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. Barcelona: Ars Medica; 2005.
- Arana GW, Ornstein ML, Kanter F, Friedman HL, Greenblatt DJ, Shader RI. The use of benzodiazepines for psychotic disorders: a literature review and preliminary clinical findings. *Psychopharmacol Bull.* 1986;22:77-87.
- Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practice and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:151-5.
- Fowler IL, Carr VJ, Lewin TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24:443-55.
- Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drug for acute psychosis. *Cochrane Database Syst.* 2005;(4):CD003079.
- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2002;1(2):129-39.
- Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, editores. *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
- Miller NS, Guttman JC. The integration of pharmacological therapy for comorbid psychiatric and addictive disorders. *J Psychoactive Drugs.* 1997;29:249-54.
- Miyamoto S, Stroup TS, Duncan GE, Aoba A, Lieberman JA. Acute pharmacological treatment of schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger D, editores. *Schizophrenia.* Massachusetts: Blackwell Science; 2003. p. 442-73.
- Mohr P, Pecenak J, Svestka J, Swingler D, Treuer T. Treatment of acute agitation in psychotic disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:327-35.
- Mondragón M, Etxebarria A, Madrazo A. Agonistas y antagonistas del receptor de BZD. En: Salazar M, Peralta C, Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica.* Buenos Aires, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 306-25.
- Ochoa E. 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, editores. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancia.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 331-56.

- Pérez de los Cobos J, Casas M. Toxicomanías y trastornos psíquicos concomitantes: El consumo de drogas en la esquizofrenia. En: Cervera S, Martínez-Villa E, editores. Nuevas perspectivas en psiquiatría biológica. Pamplona: Eurograf; 1995. p. 677-93.
- Rubio G, Casas M. Treatment of schizophrenia in subjects with substance use disorders: A review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001;29:124-30.
- Siris SG. Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 1990;16:111-22.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso de la SEP sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras adicciones. 2.ª ed. Barcelona: EUROMEDICE; 2003.
- Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Consenso de la SEP de patología dual. Barcelona: Ars Medica; 2004.
- Soler PA, Gascón J, coordinadores. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 3.ª ed. Barcelona: Ars Medica; 2005.
- Tulloch KJ, Zed PJ. Intramuscular olanzapine in the management of acute agitation. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2128-35.



# 8

## Antidepresivos en esquizofrenia dual

Lola Peris Díaz

---

### Introducción

La existencia de un trastorno mental es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de un trastorno por abuso de sustancias. Se podría plantear en dos sentidos, como una alta prevalencia de abuso de sustancias en los pacientes con enfermedades mentales o como una alta prevalencia de enfermedades mentales en los consumidores de sustancias. Ambos casos sugieren que podrían existir sustratos neurobiológicos comunes para el abuso de sustancias y los trastornos mentales (Volkow, 2005). Por otra parte, la identificación de los sustratos neurobiológicos en estos trastornos está favoreciendo el desarrollo de tratamientos más adecuados para cada uno de ellos.

Distintos estudios epidemiológicos realizados en los años noventa, fundamentalmente en Estados Unidos, remarcaron la destacada comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias en pacientes adultos. El estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area Survey*) (Regier et al., 1993) documentó que un 45 % de los pacientes con trastornos por uso de alcohol y un 72 % de los que sufrían trastornos por consumo de otras sustancias presentaban al menos un diagnóstico psiquiátrico concomitante. Desde un punto de vista neurobiológico, se podrían plantear en la actualidad dos hipótesis como mínimo para explicar esta comorbilidad (Brady y Sinha, 2005):

1. La adicción y otros trastornos psiquiátricos son expresiones sintomáticas diferentes de anomalías neurobiológicas similares preexistentes.
2. La administración repetida de tóxicos, a través de la neuroadaptación, da lugar a cambios biológicos que tienen elementos en común con las anomalías que median ciertos trastornos psiquiátricos.

En el caso de la esquizofrenia se ha documentado que hasta un 50 % de estos pacientes presentan una dependencia del alcohol u otras drogas, y que más del 70 % son dependientes de la nicotina. Distintas explicaciones se han sugerido para justificar tan alta ocurrencia común, que además es más habitual en hombres: desde la vulnerabilidad genética a la hipótesis de la automedicación (síntomas negativos, efectos secundarios de la medicación) o factores psicosociales. Sin negar el papel que puede desempeñar cada uno, los últimos estudios neurobiológicos y terapéuticos plantean que una disfunción del sistema de recompensa cerebral podría llevar a una vulnerabilidad aumentada a las adicciones en los pacientes esquizofrénicos (Nordsky y Green, 2003).

Las sustancias más habitualmente usadas por estos pacientes son alcohol, cannabis y cocaína. Este abuso podría empeorar el curso de la enfermedad, y dar lugar a un aumento de sintomatología, a un mayor número de ingresos, a una peor respuesta al tratamiento con deficiente seguimiento de éste, a un mayor riesgo de problemas orgánicos y a un peor funcionamiento social. Por todo ello, el adecuado reconocimiento y tratamiento de esta comorbilidad resulta una prioridad. En esa línea, el diagnóstico dual puede crear la necesidad de considerar nuevas estrategias y opciones de tratamiento en cuanto a seguridad y efectos secundarios, interacciones potenciales o estrategias para aumentar la adherencia.

Las medicaciones reconocidas y aprobadas en la actualidad como eficaces para el tratamiento de las distintas adicciones pueden no resultar suficientes en muchos casos para ayudar a la resolución del problema, o no existir indicaciones aprobadas para dicho tratamiento, como sucede en el caso de la dependencia de cocaína. En tales situaciones han sido ensayados diferentes tratamientos, entre los que se incluyen los antidepresivos.

El uso de antidepresivos para trastornos del tipo de la depresión o ciertos trastornos ansiosos en pacientes esquizofrénicos muestra una evidente falta de estudios controlados, aunque la experiencia clínica sugiere que muchos son ampliamente usados y con buena tolerancia (Nordsky y Green, 2003). Si a la clínica referida se asocia un trastorno por uso de sustancias, la escasez de estudios se convierte prácticamente en inexistencia. Del mismo modo que estos fármacos

han sido utilizados en pacientes con distintas dependencias, resulta de interés su posible efectividad en la esquizofrenia sin otro trastorno mental asociado.

## Antidepresivos en trastornos esquizofrénicos

Los antidepresivos se han utilizado en la esquizofrenia con distintos objetivos, entre los que destacan el intento de tratamiento de síntomas depresivos y síntomas negativos, o la búsqueda de una potenciación del efecto antipsicótico en pacientes no respondedores.

La presencia de sintomatología depresiva en la esquizofrenia es relativamente frecuente, y, en ocasiones, resulta dificultoso un adecuado diagnóstico diferencial con los síntomas negativos. En unidades dedicadas a su estudio se recoge la presencia de síntomas depresivos clínicamente relevantes hasta en un 71 % de primeros episodios psicóticos, y un 23 % cumple criterios ICD-10 (*International Classification of Diseases, 10th revision*) para episodio depresivo, cuya frecuencia disminuye también con la mejoría en el cuadro psicótico (Hafner et al., 2005). Dada la influencia de los síntomas depresivos en cuestiones como la menor adherencia al tratamiento, o en casos en que la importancia de la clínica depresiva haya hecho necesario el tratamiento con antidepresivos, se han llevado a cabo diferentes intentos terapéuticos. No obstante, existen pocos estudios controlados de calidad publicados al respecto, según una revisión de la literatura médica realizada por Whitehead et al. (2002). En ella se concluye que, aunque podría haber algunos datos que sugirieran cierto efecto beneficioso, no hay evidencias convincentes por el momento para apoyar o rechazar el uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión en pacientes con esquizofrenia. Sí es de destacar que no hubo evidencias de un deterioro de la clínica psicótica provocado por el tratamiento antidepresivo, cuestión de importancia para el tema de este capítulo.

La sugerida utilidad de la asociación de fármacos como los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) a la terapia antipsicótica para mejorar la clínica de tipo negativo ofrece dudosas y controvertidas mejorías en tal sintomatología, indicativa de la gravedad del trastorno.

Por último, algunos estudios han intentado valorar la mejoría a la que podría dar lugar asociar algunos antidepresivos como la nefazodona, basándose en sus perfiles de acción sobre los receptores. En ellos se aprecia una mejor evolución tanto de la clínica psicótica como del estado de ánimo (Rosenberg et al., 2000).

Resulta igualmente de interés para este capítulo la publicación de algunos estudios que hacen referencia a la posibilidad, siempre a tener en cuenta, de interacciones de los antidepresivos con otros fármacos que puedan estar recibiendo los pacientes. Esto se señala en el estudio de Spina et al. (2002) sobre la inhibición del metabolismo de la risperidona por la fluoxetina asociada para tratar síntomas depresivos en pacientes esquizofrénicos estabilizados en cuanto a la clínica psicótica, lo que podría provocar concentraciones plasmáticas tóxicas de risperidona.

## Antidepresivos en trastornos adictivos

Los antidepresivos son utilizados con cierta frecuencia en el tratamiento de los problemas adictivos, ya sea para intentar actuar sobre la clínica depresiva concomitante, ya sea por la presunción de su acción sobre las bases neurobiológicas de las adicciones. Por el momento su uso se ha centrado de forma más destacada en el alcohol y la cocaína. En la dependencia de alcohol en cuanto a la presunción de que el sistema serotoninérgico estaría implicado en el consumo de éste, y en la dependencia de cocaína en cuanto a su acción sobre dopamina, noradrenalina y serotonina.

Aunque los estudios con antidepresivos en adicciones son más habituales cuando se trata de trastornos adictivos asociados a clínica depresiva, los datos hasta la actualidad tampoco son concluyentes en cuanto a la mejoría del consumo. De hecho, un metaanálisis realizado en 2003 por Lima et al. planteaba que no había suficiente evidencia hasta entonces que apoyara el uso de antidepresivos en el tratamiento de la dependencia de cocaína. Sin embargo, un reciente estudio controlado (García-Portilla et al., 2005) con venlafaxina en dependencia alcohólica con depresión asociada ofrece buenos resultados en ambos cuadros, con disminución del grado de dependencia.

Son bien conocidos estudios como los realizados por Pettinati et al. (2001) con sertralina para el tratamiento de la dependencia alcohólica. En un ensayo a doble ciego controlado en pacientes con historia previa de depresión o sin ella, la sertralina se mostró más útil en reducir la ingestión de alcohol en los segundos, sugiriéndose el buen papel que pueden tener los ISRS en esta patología. Esto fue matizado por los mismos autores, entre otros, según el tipo de alcohólicos, ya que el tipo A parece responder mejor a estos fármacos. Un posterior estudio matizó aún más ese resultado en el sentido de que el tipo A de alcoholismo femenino no tiene la misma respuesta que el masculino, mientras que con el tipo B no aparecen diferencias de género (Pettinati et al., 2004).



En cuanto a la dependencia de cocaína, aunque no existe ningún fármaco aprobado para su tratamiento, varios de los ya comercializados parecen prometedores. Éste sería el caso de algunos anticomiales y antidepresivos, éstos quizás con un determinado perfil ya que, por ejemplo, un reciente estudio a doble ciego con nefazodona (Passos et al., 2005) no apoya la indicación de tal fármaco para este trastorno, tenga o no otro diagnóstico de dependencia de más sustancias asociado. En nuestra propia experiencia, en un estudio abierto con reboxetina (Szerman et al., 2005), un 50 % de pacientes permanecieron abstinentes durante los 3 meses del estudio, con una tasa de retención del 61,5 % y una mejoría adicional de su estado de ánimo, con lo que aparece la reboxetina como una posible opción terapéutica, efectiva y segura, para estos pacientes. Resultó igualmente de interés la comunicación, por parte de algunos de ellos, de aparición de sensaciones aversivas en caso de consumo de cocaína durante las dos primeras semanas de tratamiento, y de un bloqueo del *high* si realizaban algún consumo durante las últimas semanas de éste.

Los antidepresivos tricíclicos también fueron estudiados como tratamiento para la dependencia de cocaína. Se documentó cierta utilidad de la desipramina y la imipramina, y se sugirió que posiblemente los consumidores de cocaína con depresión asociada tenían mayor tendencia a mostrar disminución del abuso de cocaína que los no deprimidos (Green et al., 2002).

En un ensayo controlado de reciente aparición (Poling et al., 2006) se compara la utilidad del bupropion con la ya demostrada del manejo de la contingencia, en este caso para la dependencia de cocaína en una población en tratamiento de mantenimiento con metadona. Sus resultados no muestran mejoría en el consumo de los pacientes en seguimiento únicamente con bupropion, pero sí resulta significativa la mejoría cuando se asocia al manejo de la contingencia, y es en conjunto superior al manejo de la contingencia por sí solo.

También la dependencia de la nicotina ha centrado interés en el uso de antidepresivos, apareciendo sólo bupropion y nortriptilina como eficaces para su tratamiento. De hecho, por el momento, sólo un antidepresivo ha sido aprobado en distintos países para un trastorno adictivo, como es el bupropion para la dependencia de esta sustancia.

Más allá de lo comentado, un reciente y excelente estudio (Torrens et al., 2005) revisa en profundidad la eficacia de los antidepresivos en el consumo de sustancias, ya sea con comorbilidad con la depresión o sin ella. Resultan de espe-

cial interés aquí los resultados en cuanto al consumo de tóxicos sin depresión concomitante. En relación con el alcohol, se valora un escaso efecto general de los antidepresivos en la reducción del consumo de éste, pese a ser los fármacos más prescritos para su tratamiento. Se informa de un efecto significativo únicamente en un estudio con fluoxetina (Janiri et al., 1996) y en otro con sertralina, en el que se redujo la ingesta alcohólica en los pacientes sin depresión concomitante pero no en los que sí la presentaban (Pettinati, 2001). Recientes estudios con ISRS se están centrando en identificar subgrupos de alcohólicos que pudieran beneficiarse de estos fármacos, lo que ayudará a aclarar su papel en la dependencia alcohólica. En cuanto a la dependencia de cocaína, sólo los estudios de Gawin et al. (1989) y Feingold et al. (2002) indican resultados positivos con la desipramina, sin que otros trabajos demuestren la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de esta dependencia, si bien se encontró en este metaanálisis más efecto, aunque débil, de otros antidepresivos no ISRS. En el caso de la dependencia de nicotina, tanto bupropion como nortriptilina se muestran efectivos.

De cualquier modo, los autores señalan que la mayor limitación radica en los pocos estudios que cumplen criterios suficientes de calidad, en la gran heterogeneidad entre ellos y en las pequeñas muestras utilizadas en general. Igualmente, la alta tasa de abandonos del tratamiento presente en algunos abusos de sustancias, especialmente en el de cocaína, limitan la valoración de la eficacia de un fármaco.

Se concluye en el estudio de Torrens et al. que, pese a los resultados generales menos destacados con los ISRS que con los tricíclicos, su superior seguridad y tolerancia justificarían su uso. El tema de la seguridad resulta de especial importancia en estos pacientes, por cuestiones como el alto riesgo de sobredosis o por factores como la posible presencia de trastornos orgánicos basales y el riesgo de interacciones con otros fármacos utilizados en el tratamiento de éstos o para tratar la dependencia.

En conclusión, se valora que son necesarios más estudios para confirmar la utilidad de los antidepresivos en los consumidores de tóxicos. Con los datos actuales su prescripción sólo parece clara en la dependencia de nicotina (bupropion y nortriptilina). En la dependencia alcohólica sin depresión asociada su uso no parece justificado, y en la dependencia de cocaína se debe clarificar. Por último, el uso de antidepresivos en dependencia de cocaína, alcohol u opiáceos con depresión concomitante requiere igualmente más estudios para acceder a conclusiones adecuadas.

## Antidepresivos en trastornos psicóticos y adictivos concomitantes

Algunos estudios preliminares sugieren un posible papel de los antidepresivos en el tratamiento de pacientes con trastornos psicóticos y adictivos concomitantes, como los realizados por Ziedonis et al. (1992) y por Wilkins (1997) con desipramina para la comorbilidad con cocaína. En el primero, un estudio abierto de 12 semanas de duración, se compararon los resultados de añadir 100-150 mg de desipramina al tratamiento antipsicótico habitual de 12 pacientes esquizofrénicos consumidores de cocaína, con 15 pacientes igualmente consumidores tratados únicamente con antipsicóticos. Todos participaban en un programa de prevención de recaídas para diagnósticos duales. Se obtuvieron más altas y mejores tasas de retención y abstinencia durante las últimas 6 semanas del estudio en el grupo tratado con desipramina. El segundo estudio, un doble ciego de 15 meses de duración, mostró también una reducción del uso de cocaína a lo largo de este tiempo.

Sin embargo, los tricíclicos deberían usarse con mucha precaución en estos pacientes, dado su potencial para producir efectos secundarios de tipo cardíaco, anticolinérgico o hipotensión ortostática.

Son más aconsejables medicaciones con menos riesgos tanto por sus efectos secundarios como por su escaso potencial de abuso, como los ISRS, la venlafaxina, la mirtazapina o el bupropion. No obstante, por el momento no existen prácticamente estudios que evalúen su efectividad en pacientes psicóticos con abuso de tóxicos. La seguridad de nefazodona en consumidores de sustancias sigue estando debatida, por cuestiones como la posible toxicidad hepática o la depresión del sistema nervioso central (Ziedonis et al., 2005).

Dentro de la escasez de estudios existente hasta el momento, un caso particular es el del tratamiento del consumo de tabaco con bupropion en pacientes esquizofrénicos. Sobre éste sí existe una literatura más amplia que informa de cierta reducción en el consumo (especialmente cuando se asocia con terapia cognitivo-conductual) junto con mejorías en la clínica negativa y en la estabilidad de síntomas psicóticos y depresivos, si bien el beneficio a largo plazo es más modesto y se debe vigilar cuidadosamente la evolución de los síntomas psicóticos, así como recordar la mayor disminución del umbral convulsivo que puede favorecer (Nordsky y Green, 2003). En cualquier caso, el tema se aborda más ampliamente en otro capítulo de este libro.

De acuerdo con lo realizado hasta el momento en el tratamiento de las adicciones, con la escasa bibliografía existente en el tema concreto que nos ocupa y pese a la gravedad de esta dualidad, no existen datos actuales que apoyen la utilidad de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes psicóticos con consumo de sustancias. De hecho, sigue resultando controvertida su utilización en dependencias sin esquizofrenia concomitante. Son necesarios, por tanto, más estudios controlados que puedan aclarar si los antidepresivos tienen un papel en este difícil campo.

En cualquier caso, hay fuerte evidencia de que el *tratamiento integrado* es la mejor opción para estos pacientes, aunque existen diferentes perspectivas de cómo se debería definir y qué tipos de programas lo ejemplificarían. De un modo general, el término describe una combinación flexible de métodos desde los campos de la salud mental y las adicciones que se asocian en el tratamiento de un paciente con enfermedad mental y adicción concomitante (Ziedonis et al., 2005). Y, dentro de este método, es preciso definir qué tratamiento sería el mejor para cada trastorno y para cada paciente, y en qué entorno realizarlo, aspectos éstos que aún no aparecen totalmente resueltos al tratarse de trastornos psicóticos. Estudios como el de Ho et al. (1999) en relación con la búsqueda de un tratamiento efectivo demuestran la importancia de la abstinencia de tóxicos en la evolución de la enfermedad psicótica, con una evidente disminución del número de ingresos tras ser incluidos en el programa de tratamiento por ellos diseñado. Por este motivo, resulta prioritario el desarrollo de más adecuados tratamientos en este sentido. Si dentro de este tratamiento integrado puede haber un lugar para los antidepresivos continúa siendo una incógnita.

## Bibliografía

- Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1483-93.
- Feingold A, Oliveto A, Schotenfeld R, Kosten TR. Utility of crossover designs in clinical trials: efficacy of desipramine versus placebo in opioid-dependent cocaine abusers. *Am J Addic*. 2002;11(2):111-23.
- García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Mateos M, González-Quirós M, Pérez P, et al. Efectividad de la venlafaxina en el tratamiento de la dependencia alcohólica con depresión comórbida. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005;33(1):41-5.
- Gawin FH, Kleber HD, Byck R, Rousanville BJ, Kosten TR, Jatlow PL, et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:117-21.

- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2002;1(2):129-39.
- Hafner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, Schmidt M, Konnecke R. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases-a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res.* 2005;77(1):11-24.
- Ho AP, Tsuang JW, Liberman RP, Wang R, Wilkins JN, Eckman TA, et al. Achieving effective treatment of patients with chronic psychotic illness and comorbid substance dependence. *Am J Psychiatry.* 1999;156(11):1765-70.
- Janiri L, Gobbi G, Mannelli P, Puzzi G, Serretti A, Tempesta E. Effects of fluoxetine at antidepressant doses on short-term outcome of detoxified alcoholics. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11:109-17.
- Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002950.
- Nordsky DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2003;5:340-6.
- Passos SR, Camacho LA, Lopes CS, dos Santos MA. Nefazodone in out patient treatment of inhaled cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Addiction.* 2005;100(4):489-94.
- Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):143-53.
- Pettinati HM, Dundon W, Lipkin C. Gender differences in response to sertraline pharmacotherapy in type A alcohol dependence. *Am J Addict.* 2004;13(3):236-47.
- Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, González G, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2):219-28.
- Regier DM, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US Mental and addictive disorders service system: Epidemiologic Catchment Area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:85-94.
- Rosenberg PB, Rosse RB, Schwartz BL, Deutsch SI. Nefazodone in the adjunctive therapy of schizophrenia: an open-label exploratory study. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(4):222-5.
- Szerman N, Peris L, Mesías B, Colis P, Rosa J, Prieto A; Grupo de Estudio del Uso de Reboxetina en Dependencia a Cocaína. Reboxetine for the treatment of patients with cocaine dependence disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(3):189-92.
- Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78:1-22.
- Volkow ND. What do we know about drug addiction? *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1401-2.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med.* 2003;33(4):589-99.
- Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenic patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull.* 1997;23:215-8.

- Ziedonis D, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Koster T. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(3):309-14.
- 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 Recommendations. *J Psychiatric Practice.* 2005;11(5):315-39.

# 9

## Anticomiciales en esquizofrenia dual

Carlos Roncero Alonso, Mar Ramos Gascón,  
Miguel Casas Brugué

---

### Introducción

En la actualidad se conoce la importancia del consumo de sustancias en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, no ha sido hasta los últimos años cuando se ha integrado claramente la necesidad de abordar el consumo de sustancias en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Uno de los grupos que más dificultades presenta para realizar un tratamiento integral es el de los pacientes psicóticos, en los que clásicamente esta situación ha sido obviada.

Es ampliamente conocida la importancia en los pacientes psicóticos de la adicción a la nicotina, ya que hasta el 70-90 % de los pacientes esquizofrénicos son dependientes de nicotina o de alcohol (Consenso SEP, 2003). Sin embargo, no ha sido hasta finales de los años noventa cuando se ha planteado la gravedad de los pacientes con patología dual, probablemente condicionado por el aumento significativo del consumo de cocaína tanto en la población general como en los pacientes psicóticos. Asimismo, en la última década se ha avanzado considerablemente en el estudio y uso de nuevos fármacos para el tratamiento de las drogodependencias, tanto con fármacos ya conocidos con nuevas indicaciones y objetivos terapéuticos, como con nuevos medicamentos. Dentro de este grupo hay que destacar los nuevos anticomiciales, o

preferiblemente llamados eutimizantes o antiimpulsivos desde la perspectiva de la salud mental.

Se sabe que los síntomas psicóticos pueden aparecer en el trastorno por uso de sustancias como resultado directo de una intoxicación química y/o abstinencia, o como consecuencia de la aparición o descompensación de un trastorno psicótico primario subyacente. Se estima que un 50 % de los pacientes esquizofrénicos presentan una dependencia de alcohol o de otras drogas ilegales, y que más del 80 % la sufren de nicotina (Casas et al., 2000). También se conoce que hasta un 80 % de los pacientes esquizofrénicos que acuden a dispositivos de salud mental cumplen criterios de abuso o dependencia de alcohol o drogas ilegales, y que más del 70-80 % tienen una dependencia de la nicotina (Consenso SEP, 2003). La nicotina, los derivados de las xantinas, el alcohol, el cannabis y la cocaína son, en la actualidad, las sustancias más consumidas por estos pacientes (Soler y Gascón, 2004).

En los distintos estudios epidemiológicos, se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia muestran un importante riesgo (OR = 4-5) de padecer un trastorno por abuso de sustancias comparados con la población general (Galander y Kleber, 2000). Se estima que en los pacientes esquizofrénicos, el riesgo de presentar un trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida es de 4,6 veces el de la población general, con una probabilidad de 3,6 veces para el alcohol, 5 veces para el cannabis, 6,5 veces para los opiáceos y 13 veces para la cocaína (Consenso SEP, 2003).

Los pacientes esquizofrénicos pueden hacer un uso de las drogas con el objetivo de disminuir los síntomas negativos de la esquizofrenia (depresión, apatía, anhedonia, pasividad, aislamiento social, etc.), para combatir los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, etc.), o como intento de disminuir los efectos adversos de la medicación neuroléptica (disforia, acatisia, sedación, etc.). A pesar de la importante prevalencia y la importancia clínica, existen pocos datos empíricos en cuanto a estrategias específicas de tratamiento farmacológicos aplicables en estos pacientes (Galander y Kleber, 2000). Además, el consumo de drogas en los pacientes psicóticos se asocia a un mayor número de exacerbaciones, mayor gravedad clínica, peor respuesta al tratamiento, mayor tasa de abandonos, mayor riesgo de infecciones por VIH, VHB y VHC, y, desde un punto de vista social, mayor conflictividad legal y mayor marginalidad. Dado que un adecuado tratamiento de la psicosis mejora la adherencia y la evolución del trastorno adictivo y reduce los síntomas psicóticos (Lowrinson et al., 2005), se debe realizar también el tratamiento activo y específico del trastorno por abu-



so de sustancias, con el objetivo de lograr una mejoría clínica de la patología psicótica.

## Bases biológicas del uso de anticomiciales

La justificación neurobiológica del uso de fármacos antiepilépticos o eutimizantes se explica en función de los conocimientos actuales sobre las bases biológicas de las conductas adictivas y la esquizofrenia. El sustrato neurobiológico implicado en el mantenimiento de las conductas adictivas radica en el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico, que se origina en el área tegmental ventral, la sustancia negra y sus proyecciones al cerebro anterior. Las principales proyecciones de este sistema son la corteza prefrontal, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y la amígdala. Sobre este sistema mesocorticolímbico dopaminérgico básico interaccionan otros muchos sistemas de neurotransmisión (gabaérgico, opiáceo, etc.). Existen además otros circuitos neuroanatómicos que también están implicados en la modulación de los efectos reforzadores positivos de las drogas.

El circuito mesocorticolímbico está estrechamente relacionado con la recompensa conductual y, por tanto, parece representar el sustrato de la dependencia. Los fármacos eutimizantes modularían directamente estos sistemas y, por ello, evitarían la aparición de recaídas, e indirectamente la aparición de sintomatología psicótica. Se han elaborado diversas explicaciones de los efectos de los antiepilépticos sobre el consumo de sustancias, como son su capacidad *antikindling*, sus acciones antiimpulsivas y sus efectos sobre el funcionalismo dopaminérgico del circuito de recompensa. También puede influir que los fármacos anticomiciales tengan un efecto inhibitor de la excitabilidad neuronal.

Uno de los fenómenos que se ha implicado en el consumo de sustancias es el *kindling* o encendido a nivel del sistema límbico. Se ha definido como un estado de sensibilización subcortical producido por estimulaciones eléctricas repetidas de forma intermitente, que no llegan a producir crisis epilépticas. Dicha estimulación podría ser causada por el consumo repetido de sustancias. A nivel límbico, las estimulaciones producen un aumento de la duración y extensión de las descargas críticas y posdescargas que se extienden a estructuras límbicas más profundas, lo que se traduce en convulsiones y alteraciones comportamentales. Esto constituyó inicialmente la base teórica para el tratamiento con anticonvulsionantes del síndrome de abstinencia alcohólico (Rubio et al., 2004), y el posterior uso de estos fármacos en el tratamiento de las adicciones y de otros trastornos mentales. Sin embargo, el conjunto de sustancias (ácido val-

proico, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, etc.) denominadas antiepilépticos que han sido utilizadas en distintos campos de la psiquiatría presentan grandes diferencias en cuanto a su estructura química y sus acciones sobre el sistema nervioso central.

El comienzo del uso de los fármacos anticonvulsionantes se produjo en la década de los setenta, en la que se evaluó su eficacia en la abstinencia de drogas. Con el transcurso de los años, además de su posible uso en la reducción de la sintomatología de la abstinencia (Martínez-Raga et al., 2004), se ha estudiado su posible utilidad en el mantenimiento de abstinencia a medio y largo plazo. Inicialmente los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas dificultaron su utilización más amplia, debido a las características de los pacientes drogodependientes, que generalmente presentan también patología orgánica concomitante con la psiquiátrica que obligaba a la polimedicación. Actualmente los nuevos fármacos presentan menos interacciones, lo que ha facilitado su investigación y uso en los pacientes duales. No obstante, no está resuelto totalmente su uso y manejo en esquizofrénicos.

El enfoque actual de la investigación en el tratamiento psicofarmacológico de los pacientes drogodependientes y con patología dual debe incluir (Casas et al., 2002):

- Desarrollo de fármacos que impidan o dificulten el efecto reforzador de las drogas.
- Estudios de las estrategias farmacológicas para el control del *craving*, intentando efectuar un enfoque biológico de las recaídas.
- Protección de las poblaciones vulnerables.
- Tratamiento integral de la patología dual.
- Obtención de medicamentos que reparen, en lo posible, los daños neuronales provocados por los tóxicos.
- Desarrollo de la farmacogenética.

## Usos de los anticomiciales basados en la evidencia

En la actualidad, no existen ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo en los que se haya utilizado fármacos como ácido valproico, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina o topiramato en pacientes esquizofrénicos en el tratamiento de la dependencia de sustancias. Sin embargo, existe un amplio grupo de estudios y ensayos clínicos en los que se han utilizado algunos de estos fármacos en el tratamiento de la dependencia de sustancias como la cocaína, el alcohol, etc.

El problema de la generalización de los estudios realizados en pacientes dependientes es que, habitualmente, en los trabajos de investigación del tratamiento de la dependencia se excluye a los pacientes psicóticos. En el sentido opuesto, también es muy frecuente que los trabajos de investigación con pacientes esquizofrénicos excluyan a los que sufren dependencias de sustancias, por lo que no existen muestras que representen a esta población concreta, que, sin embargo, es muy necesario tratar. En el futuro, y dada la creciente magnitud y relevancia clínica de la patología dual, será necesario que se realicen estudios correctamente diseñados y aleatorizados con pacientes duales.

La gabapentina, la lamotrigina y el topiramato, que se desarrollaron inicialmente como fármacos anticonvulsionantes, parecen tener eficacia en otros trastornos habituales en la práctica clínica psiquiátrica. Al igual que el valproato, la carbamazepina y su derivado oxcarbazepina, constituyen posibles alternativas o adyuvantes, con mayor o menor indicación en el tratamiento de los trastornos bipolares. También se han ensayado en los trastornos de ansiedad, la agitación, el dolor y el abuso de sustancias. Todos estos fármacos difieren en su metabolismo, sus interacciones farmacológicas y sus efectos adversos. No se conoce plenamente la importancia de los distintos mecanismos neuroquímicos a través de los cuales actúan estos fármacos. Ninguno de ellos tiene exactamente las mismas acciones neuroquímicas (tabla 1). Sin embargo, la potenciación del sistema gabaérgico y la modulación del glutamatérgico parecen clave en la eficacia de estos fármacos. En este sentido, se conoce que tanto las neuronas gabaérgicas como las glutamatérgicas parecen ser importantes moduladores del sistema de recompensa cerebral, y que los fármacos que afectan a la neurotransmisión gabaérgica y glutamatérgica pueden reducir las propiedades gratificantes de las drogas y el deseo de consumo.

Tabla 1. Efectos de los fármacos eutimizantes

Gabapentina	Aumento del GABA intraneuronal Disminución del glutamato
Topiramato	Potenciación de la acción GABA Inhibición de la actividad glutamatérgica
Lamotrigina	Inhibición de canales de sodio y calcio presináptico Estabilización de membrana
Ácido valproico	Modulación del sistema GABA
Oxcarbazepina	Bloqueo de los canales de sodio Estabilización de membrana

Los fármacos antiepilépticos tienen efectos neuroquímicos comunes a los del alcohol al inhibir la excitación neuronal, por lo que se utilizan con frecuencia para tratar la abstinencia alcohólica durante la deshabitación (Johnson et al., 2003). En teoría, los antiepilépticos podrían sustituir al alcohol al reducir los síntomas de abstinencia prolongados. Sin embargo, la experiencia existente en el tratamiento de la dependencia alcohólica con medicamentos antiepilépticos es reciente. En algunos estudios que incluían un número limitado de pacientes, los antiepilépticos carbamazepina, gabapentina y ácido valproico han reducido el consumo de alcohol (Mueller et al., 1997; Brady et al., 2002; Malcolm et al., 2001; Arnone, 2005). Existen otros estudios con mayor número de pacientes con fármacos como topiramato (Johnson et al., 2003). En la actualidad se puede afirmar que las evidencias no son iguales con todos los antiepilépticos

Se describirán los trabajos en los que se ha utilizado los fármacos antiepilépticos más habituales en la práctica clínica diaria en pacientes dependientes, y los indicios o estudios que se conocen en los esquizofrénicos duales.

### Ácido valproico

El ácido valproico es un ácido n-dipropilacético carboxílico, de cadena ramificada simple. Todas las formulaciones del valproato se absorben de manera rápida y completa tras la administración oral. La semivida de equilibrio estable es de unas 8-17 horas, y generalmente pueden mantenerse concentraciones plasmáticas clínicamente efectivas con la administración de una a cuatro veces al día. La fijación a las proteínas se satura y las concentraciones de valproato libre, terapéuticamente efectivas, aumentan a concentraciones séricas superiores a 50-100 pg/ml. El efecto del ácido valproico se produce sobre el sistema neurotransmisor del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El ácido valproico es útil en el tratamiento de los episodios maniformes y en la prevención de recaídas de los pacientes bipolares (Muzina et al., 2005). Se ha combinado con antipsicóticos en el tratamiento de los episodios maniacos (Bahk et al., 2005). También el tratamiento con ácido valproico ha sido ensayado en pacientes con dependencia de sustancias y en esquizofrenia (Brady et al., 2002). A pesar de que disminuye la irritabilidad, no mejora los trastornos de dependencia de alcohol (Brady et al., 2002). En pacientes bipolares con dependencia de alcohol sí ha demostrado utilidad en la disminución del consumo (Salloum et al., 2005). Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que evidencien la utilidad y el manejo de ácido valproico en esquizofrénicos duales.

## Gabapentina

La gabapentina está relacionada químicamente con el GABA, y es estructuralmente similar a la L-leucina, con una estructura molecular en triple anillo. La gabapentina se absorbe por el sistema de transporte de membrana para aminoácidos neutros del intestino, y atraviesa la barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad de las dosis de 300 o 600 mg es del 60 %. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre la absorción, y el fármaco no se une a proteínas plasmáticas. Su semivida es de 5 a 9 horas, y se alcanza en 2 días cuando se administra tres veces al día. No se metaboliza y se excreta inalterada en orina.

La base de su funcionamiento neurobiológico se relaciona con su estructura de aminoácido análoga al GABA, con la producción de un aumento del GABA intraneuronal y con una disminución de las concentraciones del aminoácido excitador glutamato.

La gabapentina ha sido estudiada en el tratamiento de cuadros de ansiedad y en la dependencia de sustancias. En pacientes con dependencia de alcohol parece ser un tratamiento eficaz en el tratamiento del síndrome de abstinencia leve o moderado, y quizás en el tratamiento farmacológico de la deshabitación. Sin embargo, faltan ensayos clínicos aleatorizados para avalar su eficacia en la prevención de la recaída de alcohol, así como de su efecto sobre el *craving*. En cuanto a su uso en la dependencia de cocaína, existen pocos estudios realizados con una correcta metodología (Rubio et al., 2003). Sí existen estudios abiertos en los que se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento de desintoxicación de opiáceos (Martínez-Raga et al., 2004). Sin embargo, no hay estudios realizados con este fármaco en esquizofrénicos duales.

## Lamotrigina

La lamotrigina se absorbe por completo y su semivida plasmática en la fase de equilibrio es de 25 horas, aunque su metabolismo varía hasta seis veces en función de qué fármacos se administren simultáneamente. Los alimentos no afectan a su absorción y se une en un 55 % a las proteínas plasmáticas. El 94 % de la lamotrigina y sus metabolitos inactivos se excretan en orina. Tiene un perfil anticonvulsivante similar a la carbamazepina y a la fenitoína. Aumenta modestamente las concentraciones plasmáticas de serotonina y es un inhibidor débil de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>3</sub>.

Se ha demostrado la utilidad de la lamotrigina en el tratamiento de la sintomatología depresiva en pacientes bipolares (Calabrese et al., 2003), e incluso

se ha descrito la disminución del *craving* en bipolares con dependencia de cocaína (Brown et al., 2003).

En esquizofrénicos se ha estudiado la combinación de lamotrigina con antipsicóticos típicos y atípicos, señalándose que puede mejorar la psicopatología (Kremer et al., 2004). Existe un informe sobre la combinación de lamotrigina con clozapina en pacientes esquizofrénicos con comorbilidad con alcoholismo. Kalyoncu et al. (2005) presentan tres casos de pacientes esquizofrénicos con alcoholismo asociado en los que se administró lamotrigina para potenciar el tratamiento con clozapina. Sus resultados sugieren 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. Con los datos conocidos se ha señalado la utilidad de la lamotrigina en el tratamiento de sintomatología afectiva y en su prevención. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que evidencien la utilidad y el manejo de la lamotrigina en esquizofrénicos duales.

### Oxcarbazepina

Es un derivado de la carbamazepina. Se absorbe completamente tras la administración oral. Su unión a las proteínas es del 40 %, y en humanos es metabolizado rápidamente a su metabolito activo el 10-monohidroxi. La oxcarbazepina es un estabilizador de los canales de sodio, aumenta la conductancia del potasio y modula los canales de calcio, por lo que tiene un efecto estabilizador de membrana.

Sin embargo, a pesar de ser un fármaco derivado de la carbamazepina, su mecanismo de acción presenta algunas diferencias: a nivel farmacocinético es ventajoso, dado que no produce autoinducción en su metabolismo; la dosis plasmática sigue una relación lineal con la dosis terapéutica; sus interacciones farmacológicas son mucho menos importantes; y su tolerabilidad y seguridad es mejor. Durante el tratamiento con este fármaco o con carbamazepina se debe controlar la aparición de hiponatremia.

Se conoce que la carbamazepina es útil en el tratamiento de los síntomas afectivos en pacientes esquizofrénicos, y ha sido ensayada en el tratamiento de la desintoxicación de pacientes con dependencia del alcohol (Mueller et al., 1997). En este tipo de pacientes se ha comparado la utilidad de la oxcarbazepina frente a carbamazepina, con el resultado de que la primera es mejor en la reducción de los síntomas de abstinencia y en la reducción del *craving* (Schik et al., 2005). Sin embargo, tampoco existen estudios aleatoriza-

dos que evidencien la utilidad y el manejo de la oxcarbazepina en esquizofrénicos duales.

## Topiramato

El topiramato es absorbido de manera rápida y completa, y su semivida en la fase de equilibrio es de 21 horas. Los alimentos no afectan a su absorción. Se une a las proteínas plasmáticas en un 15 %. El 70 % de la dosis oral de topiramato se excreta inalterada en la orina, junto con pequeñas cantidades de metabolitos inactivos. Es un inhibidor de los canales de sodio estado-dependiente. Potencia la acción GABA en un receptor GABA no sensible a las benzodiazepinas ni a los barbitúricos, eleva las concentraciones cerebrales de GABA, facilita la transmisión gabaérgica e inhibe la actividad glutamatérgica en los receptores de AMPA/kainato. Uno de los efectos secundarios conocidos del topiramato es la disminución del peso, lo que puede ser un efecto deseado tanto en esquizofrénicos duales como en pacientes dependientes con sobrepeso.

Existen estudios realizados con una correcta metodología sobre la utilidad del topiramato en pacientes dependientes (Johnson et al., 2003; Kampman et al., 2004). En nuestro medio se ha descrito en estudios abiertos su posible utilidad para disminuir el *craving* en pacientes dependientes (Bobes et al., 2004).

Johnson et al. (2003) han realizado un ensayo a doble ciego aleatorizado de 12 semanas en el que compararon el topiramato (en escalada de dosis hasta 300 mg/día) con placebo en el tratamiento de 150 pacientes con dependencia alcohólica. Los resultados de este estudio son esperanzadores ya que el topiramato resultó más eficaz que el placebo para reducir el consumo de alcohol y fomentar la abstinencia. También disminuyó la puntuación de las escalas de deseo de consumo de alcohol. Posteriormente se ha reevaluado este grupo de pacientes y se ha descrito que el fármaco reduce las consecuencias de beber y mejora la calidad de vida de los sujetos dependientes de alcohol (Johnson et al., 2004).

Se ha ensayado el topiramato en el tratamiento de la dependencia de cocaína en un ensayo a doble ciego controlado con placebo de 13 semanas de duración con 40 pacientes. Se describió que los pacientes que recibían tratamiento con topiramato tenían una probabilidad de abstinencia de la cocaína superior a los tratados con placebo, así como también una probabilidad superior de alcanzar un período de 3 semanas de abstinencia continuada de cocaína. En relación a los resultados expuestos se concluyó que el topiramato puede ser eficaz en el tratamiento de la dependencia de cocaína (Kampman et al., 2004). Aunque los

resultados son muy prometedores, los propios autores recuerdan que se trata de un ensayo piloto pequeño, por lo que es preciso confirmar los resultados en el futuro con muestras mayores.

En cuanto al resto de las drogodependencias y su tratamiento con topiramato, se conocen resultados iniciales que apuntan su eficacia. En relación a la dependencia de nicotina, Johnson et al. (2005) describieron en un estudio que de los 95 pacientes con dependencia de alcohol que fumaban, el recibir topiramato, en 45 de ellos, estaba relacionado con el abandono del consumo de tabaco. Sobre la utilidad en el tratamiento de otras sustancias como los opiáceos y las benzodiazepinas, también existen datos iniciales aunque realizados en estudios abiertos (Bobes et al., 2004).

El topiramato ha sido ensayado como fármaco coadyuvante en esquizofrénicos. Se ha descrito que puede reducir la psicopatología en esquizofrénicos resistentes (Tiihonen et al., 2005). En esquizofrénicos duales hay descritos dos casos de pacientes, un esquizofrénico y un bipolar, con dependencia del alcohol en los que se redujo su consumo (Huguelet et al., 2005), lo que no es sorprendente dados los resultados ya señalados en pacientes dependientes del alcohol. Sin embargo, no existen en la actualidad estudios amplios que describan el manejo del topiramato en pacientes duales con dependencia de distintas drogas.

## Uso en la práctica clínica

La existencia de pacientes psicóticos con dependencia de sustancias es una realidad ineludible en la práctica clínica diaria. El tratamiento con antiepilépticos colaboraría con el tratamiento convencional del paciente esquizofrénico en la regulación de aspectos como la impulsividad, el *craving* o el estado anímico, y modularía o disminuiría el fenómeno de la recaída en el consumo y, por lo tanto, la consecuente descompensación psicopatológica.

Las evidencias científicas señalan que algunos anticomiciales o eutimizantes pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción, ya que han demostrado su eficacia en pacientes con dependencia de sustancias. También se ha estudiado su uso como coadyuvantes en pacientes con trastornos psicóticos o bipolares, y hay casos descritos sobre su utilidad en esquizofrénicos con dependencia. En este sentido existe experiencia y estudios preeliminares en pacientes con episodios maníacos (Shin et al., 2005), en bipolares (Huguelet et al., 2005) y en esquizofrénicos con abuso de sustancias (Kalyoncu et al., 2005), en los que se ha combinado el tratamiento con antipsicóticos y eutimizantes.



En relación con el manejo clínico habitual se deben valorar las interacciones entre los fármacos antiepilépticos y los antipsicóticos. En este sentido, la clozapina no se debe administrar con carbamazepina, dado el riesgo de potenciar la aparición de agranulocitosis. No existe ninguna otra contraindicación en pacientes psicóticos en tratamiento con fármacos antipsicóticos típicos y atípicos. Sin embargo, aunque la información es limitada, sí que se han descrito algunas interacciones que, al menos, deben ser tenidas en cuenta en el momento de ajustar la posología de ambos grupos de fármacos (tabla 2), aunque en la actualidad se conoce que no todas las interacciones descritas tienen relevancia clínica. Dichos efectos están relacionados con la capacidad de los fármacos de inhibir o inducir el sistema del citocromo P450, el proceso de metabolización o la unión a proteínas (Besag y Ferry, 2006). También se deben

Tabla 2. Interacciones descritas entre antiepilépticos y antipsicóticos

Fármaco	Efecto sobre la concentración plasmática	Fármacos afectados
Carbamazepina	disminuye	Risperidona y su metabolito activo Olanzapina Clozapina Ziprasidona Haloperidol Zuclopentixol Flupentixol Clorpromazina (probablemente) Flufenazina (probablemente)
Ácido valproico	incrementa / disminuye disminuye	Clozapina Aripiprazol
Lamotrigina	incrementa	Clozapina (probablemente)
Fenobarbital	disminuye	Clozapina Haloperidol Clorpromazina
Fenitoína	disminuye	Quetiapina Clozapina Haloperidol Clorpromazina (probablemente)
Quetiapina	incrementa	Relación carbamazepina epóxido/ carbamazepina
Clorpromazina	incrementa	Ácido valproico (probablemente)

recordar las interacciones de fármacos habitualmente utilizados en esquizofrénicos duales, como la metadona, con fármacos antiepilépticos como la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina, lo que obliga a ajustar las dosis de metadona.

Por todo lo señalado anteriormente, los esquizofrénicos duales pueden beneficiarse del tratamiento combinado con los nuevos antiepilépticos. En el momento de elegir qué tipo de fármaco eutimizante se debe utilizar, es necesario realizar una adecuada valoración clínica, tanto transversal como longitudinal, para decidir qué combinación de fármacos emplear (tabla 3). De esta forma, se escogerá el fármaco que haya demostrado una mayor eficacia en los síntomas diana que presente el paciente, tenga más indicación en función del tipo de sustancia que consuma, y presente menos riesgo de interactuar con la medicación habitual del paciente dual.

No existen estudios controlados con los esquizofrénicos duales en los que se estudie la combinación de ambos grupos de fármacos. Sin embargo, dada la 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.

Es previsible que en el futuro, debido a la elevada comorbilidad con trastornos por uso de sustancias en los pacientes psicóticos, se realicen los estudios que permitan describir con detalle el correcto manejo farmacológico en estos pacientes. El objetivo debe ser tanto mejorar la evolución, en sí misma compleja, del trastorno psicótico, cuyo curso y pronóstico empeora en los pacientes que presentan trastornos por dependencia de sustancias, como evitar las múltiples descompensaciones clínicas y la peor evolución psicosocial del paciente.

---

Tabla 3. Valoración del esquizofrénico dual para decidir la combinación con fármacos eutimizantes

---

Existencia de *craving*  
 Consumos compulsivos de sustancias  
 Conductas impulsivas  
 Presencia de episodios previos o síntomas depresivos  
 Existencia de sintomatología maniforme  
 Sintomatología de ansiedad  
 Estado o deterioro cognitivo  
 Alteraciones en el peso  
 Uso de fármacos agonistas o antagonistas opiáceos

---

## Bibliografía

- Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*. 2005;4(1):5.
- Bahk WM, Shin YC, Woo JM, Yoon BH, Lee JS, Jon DI, et al. Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: a randomized open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):115-21.
- Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2006;29(2):95-118.
- Bobes J, Carreño JE, Gutiérrez CE, San Narciso GI, Antuna MJ, Díaz T, et al. Estudio de la eficacia del control del craving con topiramato en pacientes dependientes de sustancias. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(5):299-306.
- Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67(3):323-30.
- Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):197-201.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
- Casas M, Collazos F, Ramos JA, Roncero C, editores. *Psicofarmacología de las drogodependencias*. Barcelona: Fundación Promedic; 2002.
- Consenso de la SEP sobre Patología Dual. Barcelona: Ars Médica; 2003.
- Galander M, Kleber HD, editores. *The American psychiatric press textbook of substance abuse treatment*. 2.<sup>a</sup> ed. Washington: American Psychiatric Press; 2000.
- 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 effect?. *J Psychopharmacol*. 2005;19(3):301-5.
- Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(3):233-40.
- 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.
- 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.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9370):1677-85.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(9):905-12.

- 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.
- Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. *Substance abuse: a comprehensive textbook.* 4.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippicott, Williams and Wilkins; 2005.
- Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict.* 2001;10Suppl:16-23.
- Martínez-Raga J, Sabater A, Pérez-Gálvez B, Castellano M, Cervera G. Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(3):599-601.
- 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.
- Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005;426:21-8.
- Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Casas M, editores. *Avances en el tratamiento de las adicciones: bases clínicas para el uso de la Gabapentina.* Madrid: Grupo editorial Entheos; 2004.
- Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(1):37-45.
- 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.
- Soler PA, Gascón J, coordinadores. *RTM-III. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales.* Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2005.
- 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.

# 10

## Tratamiento de la adicción al tabaco en esquizofrenia dual

Pedro A. Sopolana Rodríguez

---

### Tabaco

#### Epidemiología

En la población general existe un 40 % de fumadores, de los cuales entre el 8 y el 15 % son ocasionales o ligeros. Está disminuyendo la prevalencia del tabaquismo a excepción de en los individuos jóvenes, en las mujeres y en la población psiquiátrica. El 33 % de los fumadores adultos realizan cada año un intento serio de dejar de fumar, el 70 % quieren dejar de hacerlo, cerca del 35 % dejan de fumar un día al año, y casi el 50 % de los fumadores dejan de serlo (Masterson y O'Shea, 1984; De León et al., 1995; Hughes, 1996).

#### Farmacología clínica

Aunque el tabaco contiene cientos de sustancias, la nicotina es la que con más frecuencia se asocia con la dependencia. Se trata de su componente psicoactivo y origina efectos como los cambios en el estado de ánimo, la reducción del estrés y la mejoría en el rendimiento. Los efectos sobre la conducta asociados a la nicotina son: el incremento en la atención y en la concentración, la mejoría de la memoria y del apetito, y la reducción de la ansiedad.

#### Componentes del humo del tabaco

En la combustión del tabaco se producen miles de sustancias (gases, vapores orgánicos y compuestos suspendidos en forma de partículas) que son trans-

portadas por el humo a los pulmones. Unas actúan a nivel local sobre el tejido pulmonar y otras son absorbidas al torrente sanguíneo.

- a) La **nicotina** es el alcaloide que se encuentra en la planta *nicotiana tabacum*, principal ingrediente del tabaco.
- b) El **monóxido de carbono** (CO) tiene una afinidad por la hemoglobina 240 veces mayor que el oxígeno, y en combinación con ésta forma la carboxihemoglobina, lo que provoca una hipoxia tisular. Los órganos más sensibles a la privación de oxígeno son el cerebro y el corazón. También se produce un envejecimiento de los tejidos que lleva a una aparición temprana de las arrugas en la piel.
- c) Las **sustancias carcinógenas** son una serie de hidrocarburos que tienen acción cancerígena. El más estudiado, por su relación directa con la degeneración celular, es el alfabenzopireno.
- d) Las **sustancias irritantes** (acroleína, fenoles, peróxido de nitrógeno, amoníaco) son las responsables de la broncoconstricción y de la hipersecreción bronquial (DAP, 2002; WHO, 2004).

#### Farmacología de la nicotina

La liberación de la nicotina se produce desde el humo del cigarrillo, en suspensión en las partículas de alquitrán. Con los cigarros y las pipas el pH es alcalino, por lo que la absorción es bucofaríngea. Con los cigarrillos, por un pH ácido, la absorción es pulmonar. Desde el pulmón se distribuye por el resto del organismo y se produce un aumento brusco de las concentraciones plasmáticas. Tiene una alta liposolubilidad, por lo que atraviesa bien la barrera hemoencefálica y placentaria. La nicotina alcanza los receptores diana del cerebro muy rápido, en unos 10 segundos.

Su metabolismo se produce en el hígado, y su semivida es de 2 horas. La cotinina es su principal metabolito, cuyos niveles se pueden determinar en sangre, orina y saliva para valorar la exposición al humo del tabaco (DAP, 2002; WHO, 2004). En las personas con una forma particular del enzima CYP2A6 la vida media es más larga, lo que explicaría por qué los asiáticos consumen menos cantidad de cigarrillos y tienen menor riesgo de padecer cáncer de pulmón que los africanos o caucásicos (Benowitz et al., 2002).

En cuanto a su farmacodinámica, la nicotina se une a los receptores colinérgicos nicotínicos y actúa como agonista exógeno. Los receptores nicotínicos están, sobre todo, en las terminales presinápticas y modulan la liberación de los neu-

rotransmisores, por lo que los efectos de la nicotina se relacionan con la acción de varios neurotransmisores (Dani y De Biasi, 2001).

Con el uso regular de la nicotina se produce un alto grado de tolerancia, que parece mediado por varios mecanismos y que incluye componentes agudos y a largo plazo. La tolerancia a algunos efectos se relaciona con la autorregulación de los receptores nicotínicos en el sistema nervioso central. La capacidad para producir dependencia asociada con el proceso de fumar tabaco parece igual o superior a otras drogas psicoactivas, y es similar a la de otros psicoestimulantes. En los modelos animales, la nicotina actúa como un poderoso reforzador e induce la administración intravenosa de la sustancia, facilita la autoestimulación intracraneal y tiene propiedades discriminatorias de los estímulos (Di Chiara, 2000).

#### Efectos clínicos agudos de la nicotina

La nicotina produce una estimulación de la glándula adrenal con liberación de adrenalina. Esto provoca un aumento de la presión arterial, de la respiración y del ritmo cardíaco y una vasoconstricción arterial. Sobre el sistema nervioso central da lugar a una estimulación conductual y euforia, al aumento de las funciones cognitivas, y a una alteración del estado de ánimo, además de poseer propiedades ansiolíticas y antidepresivas.

#### Intoxicación nicotínica

La intoxicación por nicotina puede provocar: insomnio, labilidad afectiva, náuseas, vómitos, sudoración, confusión, taquicardia y arritmias.

#### Síndrome de abstinencia nicotínica

La abstinencia nicotínica ocasiona: deseo imperioso de tabaco, estado de ánimo disfórico, insomnio, irritabilidad, ansiedad, dificultades de concentración, inquietud, disminución de la frecuencia cardíaca, y aumento de apetito y de peso.

#### Riesgos para la salud en relación con el tabaquismo

El tabaco es el responsable del 30 % de todas las muertes por cáncer, el 85 % de las muertes por cáncer de pulmón, el 30 % de los casos de cardiopatía isquémica, y del 90 % de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (DAP, 2002; WHO, 2004).

## Tratamiento de la adicción a la nicotina

### Valoración del consumo

Es diferente si se pretende la aplicación de un consejo breve, una intervención breve, una intervención mínima o un tratamiento intensivo.

### Disposición para el cambio y motivación para dejar de fumar

Un 40 % de los fumadores no se plantean el dejar de fumar, lo han pensado pero no están preparados, y un 20 % quiere dejarlo a corto plazo. El Test de Richmond valora la motivación para dejar de fumar y el de Fageström la intensidad de la dependencia.

### Intervenciones breves

Se debe preguntar sobre el tabaco en cada contacto sanitario, aconsejar a todos los fumadores dejar de fumar, valorar la motivación del fumador para abandonar el hábito, ayudar al fumador a parar el consumo, y seguirle durante el intento.

A nivel ambulatorio, a los sujetos no preparados (fase de precontemplación) se les debe informar y sensibilizar. A los sujetos *preparables* (contemplación) se les debe aumentar la motivación y disponer para el paso a la acción. A los sujetos preparados se les diseña el tratamiento.

- Información y sensibilización. En la historia clínica se identifica el consumo, la intensidad o grado de adicción, se valora la motivación y se evalúan las enfermedades atribuibles al tabaquismo. Se debe tener una actitud empática, sin confrontación.
- Intervención en el nivel I (contemplación). Se realiza una valoración del consumo. Se desarrolla también una entrevista motivacional en la que se debe expresar empatía, discutir los pros y los contras del consumo, hacer ver que el dejar de consumir es posible, elaborar un análisis de intentos de abstinencia previos y clarificar las dudas.
- Intervención en el nivel II (preparación). Se trata del diseño del tratamiento, con el análisis del entorno. Se describen las situaciones de riesgo, se aplican las estrategias de afrontamiento y se valora la necesidad de un tratamiento farmacológico.

Para evaluar la viabilidad del tratamiento se debe valorar la gravedad del consumo (síndrome de abstinencia) y las expectativas del paciente, y se tienen que detectar la patología psiquiátrica y las patologías médicas.



Existen factores pronósticos acerca de la posibilidad de dejar de fumar. Entre los positivos se encuentran el apoyo social y los recursos personales de afrontamiento del estrés, de autoconfianza, de resolución de problemas y de control de la ansiedad. Entre los negativos, la posición socioeconómica baja, el estado civil de separado o viudo, los niveles bajos de bienestar psicológico y la presencia de otros fumadores en la vivienda (DAP, 2002; WHO, 2004).

### Tratamientos del tabaquismo

Entre los tratamientos del tabaquismo se encuentra la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) en sus diferentes presentaciones, los antidepresivos (bupropion, nortriptilina), los agonistas del receptor nicotínico (vareniclina) y los tratamientos psicosociales como la terapia motivacional y cognitivo-conductual (prevención de las recaídas, entrenamiento en habilidades y resolución de problemas).

#### *Tratamiento farmacológico de la dependencia de nicotina: terapia sustitutiva con nicotina*

Consiste en la administración de nicotina a un fumador que desea dejar de fumar por una vía distinta a la del consumo de cigarrillos y en una cantidad suficiente como para disminuir los síntomas de abstinencia, pero insuficiente para causarle dependencia.

Existen cinco formas de administración de TSN: chicle, parche, inhalador nasal, inhalador bucal y tabletas. Se recomienda en fumadores dispuestos a realizar un serio intento de abandono y que consuman diez o más cigarrillos al día.

Antes de iniciar el tratamiento se debe identificar en la fase de abandono en que se encuentra el fumador, el grado de dependencia física (Test de Fageström) y detectar las causas de recaída en los intentos previos. El tratamiento no debe ser inferior a 8 semanas, y resulta más efectivo si se asocia a la terapia cognitivo-conductual.

#### *Antidepresivos para el tratamiento de la dependencia nicotínica*

Hay varias razones para utilizar los antidepresivos como ayuda para abandonar el hábito de fumar: la abstinencia de la nicotina puede producir síntomas depresivos o precipitar un episodio depresivo grave; la nicotina puede tener efectos antidepresivos que mantienen el hábito de fumar, mientras que los antidepresivos pueden sustituir este efecto; algunos antidepresivos pueden tener un efecto específico sobre las vías neuronales subyacentes a la adicción a la nicotina.

De los ensayos clínicos realizados con antidepresivos se concluye que el bupropion (antidepresivo de acción noradrenérgica y dopaminérgica) y la nortriptilina (antidepresivo tricíclico de acción noradrenérgica y en menor grado serotoninérgica) ayudan al abandono a largo plazo del hábito de fumar. Con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no se han obtenido resultados positivos. Esto indica que sólo algunos antidepresivos ayudan al abandono de fumar tabaco, que este efecto es independiente de los síntomas depresivos, y que, por lo que parece, su mecanismo de acción es independiente de su acción antidepresiva.

El bupropion es el primer tratamiento farmacológico no nicotínico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). El tratamiento se inicia con 150 mg/día durante una semana y posteriormente se incrementa a 300 mg/día. Durante la segunda semana se fija el día que se deja de fumar. El tratamiento dura entre 8 y 12 semanas. Las tasas de abstinencia al terminar el tratamiento se sitúan en un 40 %, mientras que al año son del 20 %. Sus efectos adversos más frecuentes son insomnio, sequedad de boca, cefaleas, náuseas, reacciones dermatológicas y riesgo de convulsiones. Este último es dosis dependiente, del 0,1 % a dosis terapéuticas. Está contraindicado en personas con antecedentes de epilepsia, anorexia o bulimia nerviosa, cirrosis hepática grave, trastorno bipolar, embarazo y lactancia. Debe usarse con precaución en pacientes con factores que predispongan a un menor umbral convulsivo (Garrett et al., 2001; DAP, 2002; Hall et al., 2002; WHO, 2002; Nerin et al., 2004; Saiz et al., 2004; Hughes et al., 2005).

### *Agonistas nicotínicos*

La vareniclina es un agonista parcial del receptor nicotínico alfa4beta2, que ha demostrado su eficacia en el cese del consumo del tabaco, y se ha mostrado superior al bupropion. Las náuseas son el efecto secundario más frecuente. No hay estudios con pacientes que padezcan patología dual (Oncken et al., 2006; Gonzales et al. 2006).

## Dependencia de la nicotina en pacientes psicóticos

### Introducción

Los pacientes con una enfermedad mental tienen de dos a tres veces más probabilidad de ser dependientes de la nicotina que la población general. Entre los pacientes con enfermedad mental los que más probabilidad presentan son los esqui-

zofrénicos (Masterson y O'Shea, 1984; Hughes et al., 1986; Martínez-Ortega et al., 2004). El diagnóstico de esquizofrenia es un factor pronóstico independiente de fumar tabaco después de controlar el abuso de drogas, la institucionalización, la medicación y el estatus socioeconómico (De León et al., 1995).

Estos fumadores con trastorno psiquiátrico tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades médicas relacionadas con el tabaco, sobre todo si son obesos, consumen alcohol y sal, y no realizan ejercicio físico. Las personas con esquizofrenia mueren una media de 10 años antes que la población general, ya que las enfermedades cardíacas y pulmonares son más prevalentes en esta población (Hannerz et al., 2001).

### Hipótesis

Las posibles causas para explicar esta alta incidencia de tabaquismo son varias. Una de ellas sería la de reducir los efectos secundarios de los neurolépticos, producidos por la disminución en la transmisión dopaminérgica en el sistema nigroestriado, a través de los efectos de estimulación sobre la dopamina de la nicotina y por los efectos de la acetilcolina sobre los ganglios basales (Jarvik, 1991). A favor o en contra de esta hipótesis no hay estudios clínicos definitivos (Binder et al., 1987; Ziedonis, 1994). A este respecto, hay que tener en cuenta también que a los pacientes con esquizofrenia y adictos a la nicotina se les prescriben mayores dosis de antipsicóticos que a los no adictos, debido al efecto estimulador del sistema microsomal hepático de los hidrocarburos aromáticos que contiene el humo del tabaco (Ziedonis, 1994). Otra hipótesis se centraría en la capacidad de la nicotina para reducir los déficit cognitivos y los síntomas negativos de los pacientes esquizofrénicos (Marder et al., 1991; Moller, 1998).

### Tratamiento de la dependencia del tabaco en los pacientes esquizofrénicos

Los principales problemas para el tratamiento del tabaquismo en los pacientes esquizofrénicos son la escasa motivación de los clínicos en tratarlo y la escasa motivación de los pacientes por tratarse, dado que el fumar es de las pocas cosas con las que los pacientes esquizofrénicos parecen disfrutar (Martínez-Ortega et al., 2004).

#### Uso del bupropion en los pacientes con esquizofrenia

El bupropion es efectivo para el abandono del consumo de tabaco en los pacientes con esquizofrenia. Las tasas de abstinencia oscilan entre el 16 y el 50 % al

final de las 12 semanas de tratamiento. No se ha observado exacerbación de la sintomatología positiva con dosis de 150 o de 300 mg/día, ni variación en los efectos secundarios, aunque después de un año las tasas de recaída son muy altas (mayores del 90 %).

Hay dos estudios abiertos (Evins et al., 2001; Weiner et al., 2001) y tres estudios de bupropion frente a placebo (George et al., 2002; Evins et al., 2005; Fatemi et al., 2005).

En el estudio de George se incluyeron 32 pacientes distribuidos aleatoriamente entre bupropion (300 mg/día) o placebo. Se valoró la retención en el tratamiento, las tasas de abstinencia, los niveles de CO espirados, los síntomas psicóticos y los efectos secundarios de la medicación. El 50 % de los pacientes con bupropion alcanzaron la abstinencia, frente al 12,5 % de los que tomaron placebo. Los síntomas positivos no variaron, pero mejoraron los síntomas negativos en el grupo tratado con bupropion. Los pacientes que estaban siendo tratados con un antipsicótico atípico intensificaron las respuestas hacia la abstinencia favorecida por el bupropion.

En el estudio de Evins, a 53 pacientes integrados en un grupo de terapia cognitivo-conductual de 12 semanas se les asignó aleatoriamente para recibir tratamiento con bupropion (300 mg/día) o placebo. Se valoró la abstinencia 7 días después de terminar el tratamiento, a las 4 semanas y al final de la intervención (12 semanas). De los tratados con bupropion alcanzaron la abstinencia al final del tratamiento el 36 % frente al 7 % de los asignados al grupo con placebo ( $p=0,043$ ), mientras que al final de la intervención estas tasas eran del 16 % frente al 0 % ( $p=0,037$ ). El efecto del bupropion no persistió al terminar el tratamiento. Los sujetos en el grupo del fármaco no empeoraron en los síntomas positivos y tuvieron tendencia a mejorar en los síntomas depresivos y negativos.

El estudio de Fatemi, con una muestra más pequeña (10 pacientes), no muestra diferencias significativas, pero sí las mismas tendencias que los anteriores.

Las tasas de recaída son altas después de terminar el tratamiento. Esto es similar a lo que se encuentra en la población general sin enfermedad mental. Estas tasas son mayores en los pacientes con esquizofrenia (George, 2002; Garrett et al., 2001), quizás debido a los posibles efectos beneficiosos de la nicotina en los síntomas cognitivos de estos pacientes, y/o a la hipersensibilidad de los pacientes esquizofrénicos a los estímulos que provocan las recaídas en la adicción (Tidey et al., 1999). Ya que la recaída se produce principalmente al suspender el tratamiento con bupropion, la mayor duración del tratamiento con

el antidepresivo podría aumentar las tasas de abstinencia, como ocurre en la población general (Hays et al., 2001).

### Parches de nicotina y terapia de grupo

Un estudio (George et al., 2000) asignó de forma aleatoria 45 sujetos a un grupo de terapia especializada orientada a la comunidad (formato rígido, gran cantidad de información) de la asociación americana del pulmón ( $n = 17$ ), o a una terapia de grupo especializada para los fumadores con esquizofrenia ( $n = 28$ ) con más énfasis en la motivación, en la prevención de las recaídas, en el entrenamiento de habilidades sociales y en la psicoeducación. Todos recibieron durante 10 semanas parches de nicotina (21 mg/día) y diez sesiones de grupo, además de continuar con el tratamiento antipsicótico previo al estudio (atípico  $n = 18$  o típico  $n = 27$ ). Las variables que se midieron fueron la retención en el tratamiento, la tasa de abstinencia al tabaco, y los niveles de CO en el aire espirado.

Se observó un incremento notable en el abandono del tabaco: 55,6 % en el grupo que tomaba antipsicóticos atípicos frente al 22,2 % con los típicos. En este estudio los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos alcanzaron tasas de abstinencia similares a las de la población general. No se observaron diferencias con respecto al tipo de terapia de grupo utilizada. No se encontró ningún tipo de efectos (exacerbación o mejoría) sobre los síntomas psiquiátricos por el uso de parches de nicotina ni por la abstinencia del tabaco.

Addington et al. (1998) evaluaron la eficacia de una terapia de grupo, en siete sesiones, en la deshabituación tabáquica de los pacientes esquizofrénicos. El programa incluía refuerzos positivos, aprendizaje y práctica de conductas alternativas, y estrategias para reducir la ansiedad. De los 50 pacientes incluidos, el 42 % dejaron de fumar, el 16 % permanecían abstinentes a los 3 meses, y el 12 % a los 6 meses.

### Antipsicóticos y tratamiento del tabaquismo

Con el uso de antipsicóticos clásicos como el haloperidol se ha observado un incremento en la cantidad de tabaco fumado, y, de manera dosis dependiente, alteraciones en la función motora y en la atención que disminuyen con la nicotina (Levin, 1996; Yang, 2002).

Con el primer antipsicótico atípico, la clozapina, se observó que, con el comienzo en su uso, había un descenso en la cantidad de tabaco fumado en pacientes esquizofrénicos (McEvoy et al., 1995, 1999; George et al., 1995).

## Intervenciones en pacientes poco motivados

Reducir el consumo de tabaco es una opción viable, sobre todo para los grandes fumadores que son incapaces de dejarlo totalmente. El uso de sustitutivos de nicotina con la reducción del consumo es bien tolerado, y se puede usar como transición a la abstinencia completa (Jiménez-Ruiz et al., 2002). Cuando se realiza la abstinencia involuntaria en régimen de internamiento, no se ha objetivado un incremento de conductas perjudiciales (D'Mello et al., 2001; Ryabik et al., 1994).

## Conclusiones

En los estudios con los pacientes esquizofrénicos, las tasas de abandono del tabaco son la mitad que en los realizados con la población general.

Los tratamientos de la dependencia de nicotina deben integrar las terapias cognitivo-conductuales, haciendo énfasis en la educación, la motivación, la resolución de problemas, la prevención de las recaídas y en la planificación individual para afrontar los desencadenantes del consumo.

Los parches de nicotina y el bupropion se toleran bien y se obtienen resultados positivos. Por el momento no hay estudios con los dos productos juntos.

Como con las demás drogas, el uso de antipsicóticos atípicos frente a los típicos favorece la abstinencia con cualquiera de los métodos de desintoxicación y de deshabitación utilizados.

## Bibliografía

- Addington J, El-Guebaly N, Campbell W, Hodgins DC, Addington D. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(7):974-6.
- Benowitz NL, Pérez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:108-15.
- Binder RL, Kazamatsuri H, Nishimura T, McNeil DE. Smoking and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*. 1987;22:1280-2.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;70:439-46.
- DAP. Programa de formación y consulta. Drogas y atención primaria. Fundación de Ciencias de la Salud y Fundación de Ayuda contra la Drogadicción. 2002. Disponible en URL: <http://www.fcs.es/DAP/login.jsp>

- De León J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):453-5.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related addiction. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:295-314.
- D'Mello DA, Bandlamudi GR, Colenda CC. Nicotine replacement methods on a psychiatric unit. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2001;27(3):525-9.
- Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res*. 2001;3(4):397-403.
- 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.
- Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, Murphy SE. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):353-6.
- Garrett BE, Rose CA, Henningfield JE. Tobacco addiction and pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(10):1545-55.
- George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(8):344-6.
- George TP, Ziedonis DM, Feingold M, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1835-42.
- 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.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):47-55.
- Hannerz H, Borga P, Borritz M. Life expectancies for people with psychiatric diagnoses. *Public Health*. 2001;115(5):328-37.
- Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135(6):423-33.
- Hall SM, Humfleet G, Reus VI, Muñoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):930-6.
- Hughes JR. The future of smoking cessation therapy in United States. *Addiction*. 1996;91:1797-802.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, Número 1, 2005. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>
- Jarvik ME. Beneficial effects of nicotine. *Br J Addict*. 1991;86:571-5.

- Jiménez-Ruiz C, Solano S, Alonso-Viteri S, Ferrero MB, Torrecilla M, Mezquita MH. Harm reduction-a treatment approach for resistant smokers with tobacco-related symptoms. *Respiration* 2002;69:452-5.
- Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(5):429-36.
- Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T. Drug treatment of schizophrenia: overview of recent research. *Schizophr Res*. 1991;4:81-90.
- Martínez-Ortega JM, Gurpegui M, Díaz FJ, De León J. Tabaco y esquizofrenia. *Adicciones (Monografía Tabaco)*. 2004;16 Supl 2:177-90.
- Masterson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1984;145:429-32.
- McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M, Van der Zwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;37(8):550-2.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):125-9.
- Moller HJ. Novel antipsychotics and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 3:43-7.
- Nerin I, Córdoba R. Tratamiento farmacológico. Terapia sustitutiva con nicotina. *Adicciones (Monografía Tabaco)*. 2004;16 Supl 2:265-74.
- Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1571-7.
- Ryabik BM, Lippmann SB, Mount R. Implementation of a smoking ban on a locked psychiatric unit. *Gen Hosp Psychiatry*. 1994;16(3):200-4.
- Saiz PA, García-Portilla MP, Martínez S, Bascarán MT, Paredes B, Bobes J. Tratamiento farmacológico. *Psicofármacos. Adicciones (Monografía Tabaco)*. 2004;16 Supl 2:275-86.
- Tidey JW, Higgins ST, Bickel WK, Steingard S. Effects of response requirement and the availability of an alternative reinforcer on cigarette smoking by schizophrenics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;145(1):52-60.
- Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):635-7.
- World Health Organization (WHO). *Neuroscience of substance use and dependence*. Geneva; 2004.
- Yang YK, Nelson L, Kamaraju L, Wilson W, McEvoy JP. Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(4):684-6.
- Ziedonis DM. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:204-6.



## Agonistas y antagonistas cannabinoides en esquizofrenia dual

Guillermo Ponce Alfaro

---

### Introducción

La relación entre el cannabis y la esquizofrenia resulta de gran interés desde varias perspectivas. El cannabis es una de las drogas de abuso más frecuentemente utilizadas por los pacientes esquizofrénicos (McCreadie, 2002), si bien no existe una especificidad de elección por parte de estos pacientes, ya que también es la sustancia ilegal más ampliamente consumida por población general, y, entre todas las sustancias de abuso, ocupa el tercer puesto tras alcohol y tabaco. Por otro lado, es conocido desde hace tiempo que el consumo de cannabis tiene un impacto perjudicial en la expresión y curso de la esquizofrenia (Linszen et al., 1994; Negrete y Knapp, 1986; Negrete et al., 1986).

Son ampliamente conocidos los efectos psicotomiméticos de los derivados del cannabis. Sin embargo, la constatación de una potencial capacidad para causar esquizofrenia en individuos no vulnerables resulta menos clara, si bien los estudios más recientes apoyan esta posibilidad (Arseneault et al., 2002; Van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002). Otra alternativa para explicar el exceso de uso de cannabis entre los pacientes esquizofrénicos incluye la posibilidad de que los individuos lo utilicen como automedicación, por su capacidad para mejorar, al menos transitoriamente, la ansiedad y los sentimientos depresivos que frecuentemente acompañan a la esquizofrenia (Addington y Addington,

1997; Addington y Duchak, 1997; Brunette et al., 1997; Dixon et al., 1991; Fowler et al., 1998; Goswami et al., 2004; Peralta y Cuesta, 1992; Schneier y Siris, 1987). Además, se ha propuesto que los pacientes esquizofrénicos presentan de forma idiosincrásica anomalías en el funcionamiento del sistema cannabinoide, que podrían explicar que tuvieran, de forma independiente, mayor vulnerabilidad a la esquizofrenia y al abuso de cannabis.

Todos estos datos han llevado a proponer la potencial utilidad de sustancias que modulen el sistema cannabinoide para el tratamiento de la esquizofrenia y para el tratamiento de las adicciones en pacientes esquizofrénicos. A continuación, presentaremos de forma estructurada los datos que apoyan el interés de la investigación en este sentido.

## Sistema cannabinoide

El sistema cannabinoide está compuesto por una serie de ligandos endógenos, principalmente derivados de ácidos grasos poliinsaturados, como la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (Devane et al., 1992; Hanus et al., 2001; Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995), y dos tipos de receptores ligados a proteínas G, el receptor CB1, presente en el sistema nervioso central y en menor medida en tejidos periféricos, y el receptor CB2, presente fuera del sistema nervioso central, sobre todo en el sistema inmune (Pertwee, 1997).

Estos ligandos endógenos y sus receptores ejercen diferentes papeles como neurotransmisores o neuromoduladores en una amplia variedad de procesos fisiológicos en el cerebro (Di Marzo et al., 1998), como en la regulación del comportamiento motor, funciones cognitivas, aprendizaje, memoria y antinocicepción (Di Marzo et al., 1998; Hampson y Deadwyler, 1999; Sañudo-Peña et al., 1999; Walker et al., 1999). También desempeñan un importante papel en el neurodesarrollo (Berrendero et al., 1998; Fernández-Ruiz et al., 1999, 2000).

Los receptores CB1 se expresan ampliamente en el cerebro, de forma que son uno de los sistemas de neurotransmisión más abundantes. Se encuentran principalmente en los ganglios basales, cerebelo, amígdala, hipocampo y corteza cerebral (Herkenham et al., 1991; Mailleux y Vanderhaeghen, 1992; Tsou et al., 1999). Esta distribución sugiere fuertemente que puede haber una importante interacción con las vías ascendentes dopaminérgicas mesocorticolímbicas, implicadas de forma crucial tanto en la esquizofrenia como en los trastornos adictivos. De hecho, existen abundantes estudios que describen este nivel de interacción, aunque los datos son a veces inconsistentes o incluso aparen-

temente contradictorios (Mailleux y Vanderhaeghen, 1993; Glass y Felder, 1997; Giuffrida et al., 1999).

## Cannabis y esquizofrenia

Los principales datos que indican la intervención del sistema cannabinoide en la esquizofrenia y la consiguiente posibilidad de que los derivados del cannabis puedan causarla o desencadenarla, lo que apoyaría una potencial utilidad de reguladores de este sistema de transmisión, son los siguientes:

- a) Existe un elevado consumo de cannabis entre los pacientes esquizofrénicos.
- b) El consumo precoz de cannabis aumenta hasta el doble el riesgo de padecer esquizofrenia en el futuro.
- c) El consumo de cannabis agrava la sintomatología psicótica y empeora la evolución de los pacientes esquizofrénicos.
- d) La intoxicación por cannabis produce síntomas psicóticos que se asemejan a los que pueden presentarse en la esquizofrenia.
- e) Existe un aumento de niveles de anandamida en pacientes esquizofrénicos.

Sin embargo, no está totalmente aclarada la forma en que el sistema cannabinoide interviene en la esquizofrenia, y los datos que apoyan estas hipótesis pueden tener explicaciones alternativas.

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en Europa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2001), y los Estados Unidos (Office of Applied Studies, 2001). Los estudios epidemiológicos han encontrado frecuencias del doble entre pacientes esquizofrénicos (Regier et al., 1990; Tien y Anthony, 1990; Robins y Regier, 1991; Hall y Degenhardt, 2000; Van Os et al., 2002).

Los sujetos esquizofrénicos son más vulnerables que los controles a los efectos del cannabis. No sólo se agravan los síntomas psicóticos, tanto positivos como negativos, sino también son más intensos los déficit inducidos por la sustancia en las funciones cognitivas, el aprendizaje y la memoria, la vigilancia, y síntomas como acatisia, rigidez y discinesia (D'Souza et al., 2005).

## Investigación de las relaciones causales

Al menos dos estudios examinaron de forma retrospectiva el consumo de drogas entre individuos que habían desarrollado esquizofrenia. Los datos de

Hambrecht y Hafner (1996) sobre una muestra de 232 pacientes esquizofrénicos mostraban que un tercio de los casos en que había comorbilidad habían usado drogas al menos un año antes del inicio de la enfermedad, otro tercio inició el trastorno psicótico inmediatamente tras el consumo de cannabis, y otro tercio inició el consumo tras la aparición de los síntomas de la enfermedad. El estudio de Cantwell et al. (1999), con 168 individuos evaluados durante su primer brote esquizofrénico, mostraba que un 37 % de ellos habían consumido drogas antes del inicio de la enfermedad.

Sin embargo, los datos más consistentes proceden obviamente de los estudios prospectivos. La primera evidencia de que el uso de cannabis podría predisponer a la psicosis esquizofrénica procede del estudio de Andreasson et al. (1988) sobre una cohorte sueca de primeras admisiones para evaluación psiquiátrica. Se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de cannabis a la entrada en el estudio (18 años de edad) y el diagnóstico de esquizofrenia 15 años después. Esta relación seguía siendo significativa cuando se controló el efecto de la presencia de otra psicopatología junto con el consumo de cannabis a la entrada en la cohorte. Dado que el porcentaje de individuos que desarrollaron esquizofrenia entre los consumidores de cannabis era bajo (3 %), aunque significativamente mayor que en no consumidores, se sugería que el cannabis aumentaría el riesgo para la esquizofrenia sólo entre individuos vulnerables. De forma consistente con los resultados previos, el seguimiento posterior de esta misma cohorte mostró que los fumadores de altas cantidades de cannabis a la edad de 18 años habían desarrollado esquizofrenia 6,7 veces más que los no consumidores 27 años después (Zammit et al., 2002). El riesgo era mucho menor cuando se controlaba que fueran consumidores exclusivos de cannabis, pero aún significativamente mayor que en no consumidores. También se mantuvo la significación cuando se controló el efecto de factores de confusión potenciales, como los trastornos de conducta, el cociente intelectual, el haber crecido en medio urbano, el consumo de tabaco y la pobre integración social. De la misma forma, se mantuvo la significación en una submuestra de individuos que desarrollaron esquizofrenia como mínimo 5 años después de la entrada en la cohorte, para controlar la posibilidad de que el uso de cannabis fuera consecuencia de las manifestaciones prodrómicas de la enfermedad.

El estudio epidemiológico holandés NEMESIS (*Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study*) (Van Os et al., 2002), sobre una muestra de 4.104 individuos, encontró que los individuos consumidores de cannabis al inicio del estudio fueron casi tres veces más proclives a manifestar síntomas psicóticos durante el seguimiento. Esta relación mantenía la significación al controlar por

grupo étnico, estado civil, nivel educacional, vivir en medio urbano y discriminación social. También se encontró un efecto dosis-respuesta. Además, la presencia de una historia anterior de consumo de cannabis, por contraposición a su consumo en el momento de la inclusión, era predictiva de aparición de psicosis 3 años después, demostrando que no era sólo debido a los efectos a corto plazo de la sustancia.

Otro estudio de interés es el realizado en Nueva Zelanda (Arseneault et al., 2002) en el que se ha seguido a los integrantes de su cohorte durante más de 20 años. Tiene la peculiaridad de haber controlado la presencia de síntomas psicóticos previos, para descartar la posibilidad de que el consumo de cannabis fuera consecuencia de la enfermedad. Los individuos que cumplían criterios para el diagnóstico de dependencia de cannabis a los 18 años tenían un riesgo 3,7 veces mayor de presentar posteriormente síntomas psicóticos que los que no presentaban dependencia, y 2,3 veces mayor si el diagnóstico de dependencia de cannabis se realizaba a los 21 años. Esta asociación se mantuvo significativa cuando se controló el efecto de trastornos de ansiedad, desviación sexual, antecedente de abuso sexual o físico en la infancia y nivel académico alcanzado.

Estos estudios parecen indicar claramente una relación causal entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, habiéndose controlado razonablemente el efecto de los síntomas prodrómicos, la continuación en el consumo de cannabis a lo largo del seguimiento y el efecto de otras drogas, entre otros potenciales factores de confusión. Se ha calculado, a partir de los datos de estas cohortes, que el consumo de cannabis sería responsable de un 8 % de los casos de esquizofrenia, por lo que se le atribuye un factor de riesgo modesto pero no despreciable. Sin embargo, la mayoría de los datos apoyan que el consumo de cannabis se asocia efectivamente con un aumento de síntomas psicóticos, pero no con un aumento de diagnósticos de esquizofrenia, e, incluso, algunos autores encuentran resultados contrarios (Arseneault et al., 2002; Ferguson et al., 2003; Tien et al., 1990; Phillips et al., 2002). Un novedoso dato sobre la potencial interacción entre vulnerabilidad genética y consumo de cannabis para el desarrollo de esquizofrenia procede del estudio de Caspi et al. (2005), en el que se encuentra que el riesgo para la presentación de esquizofrenia sólo se presenta entre los consumidores de cannabis portadores del alelo 158-Valina para el gen de la catecol-orto-metil-transferasa (COMT).

Una alternativa que quedaría pendiente sería la posibilidad de que la esquizofrenia y la dependencia de cannabis compartieran factores causales comunes,

por lo que ambos trastornos se asociarían, aunque no por una relación causal directa. Entre los potenciales factores comunes destacarían las anomalías del funcionamiento de los sistemas dopaminérgico y cannabinoide, por ser los que más claramente se han asociado, por separado, tanto con la esquizofrenia como con los trastornos adictivos. Por ejemplo, un polimorfismo para el receptor CB1 se ha asociado tanto con trastornos adictivos (Comings et al., 1997) como con esquizofrenia (Leroy et al., 2001; Martínez-Gras et al., 2005). De igual manera, los polimorfismos del receptor dopaminérgico se han asociado también con ambos tipos de trastornos (Blum et al., 1996; Lawford et al., 2005).

### Anomalías del sistema cannabinoide en esquizofrenia

Inicialmente parecía claro que había una hiperactividad cannabinoide que podría ser responsable de la sintomatología psicótica. Sin embargo, las evidencias sobre anomalías en el funcionamiento del sistema cannabinoide en esquizofrénicos parecen tener un significado muy diferente a la luz de los últimos datos.

Se han encontrado niveles elevados de anandamida en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia (Leweke et al., 1999), así como aumento de densidad de receptores CB1 en la corteza prefrontal dorsolateral, ganglios basales, hipocampo y corteza cingular anterior (Glass et al., 1997; Dean et al., 2001). Sin embargo, otros estudios (Giuffrida et al., 1999) demuestran que el aumento de actividad dopaminérgica da lugar a un aumento de la liberación de anandamida, lo que sugiere que el aumento de actividad cannabinoide estaría dirigido a contrarrestar los efectos de la hiperdopaminergia, puesto que se ha comprobado una correlación negativa entre los niveles de anandamida y los síntomas psicóticos (Giuffrida et al., 2004).

Se ha encontrado también que en individuos esquizofrénicos sin historia de consumo de cannabis hay una disminución en el estriado del transportador de dopamina (DAT), compatible con una hiperdopaminergia en la sinapsis, mientras que los niveles de DAT son similares en esquizofrénicos consumidores de cannabis y en los controles. Este dato sugeriría que los agonistas cannabinoideos pueden aumentar los niveles de DAT en esquizofrénicos para compensar la hiperdopaminergia (Dean et al., 2003). En animales *knockout* para el transportador de dopamina, con la consiguiente hiperdopaminergia, se ha encontrado descenso de anandamida, así como que la administración de agonistas cannabinoideos reduce los efectos de la hiperdopaminergia, aunque no a través del receptor CB1, sino del potencial receptor transitorio de vani-

loides tipo 1 (TRPV1), que se encuentran aumentados en el estriado de estos animales (Tzavara et al., 2005). La activación de estos receptores por anandamida ha demostrado inhibir la transmisión dopaminérgica, algo que no ocurre con el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), que no se une al receptor TRPV1. Una vez más, la hiperactividad cannabinoide podría entenderse como un intento compensatorio de reducir los efectos de la hiperdopaminergia.

Algo similar ocurre respecto a las interacciones a nivel molecular entre los sistemas dopaminérgico y cannabinoide. Inicialmente se atribuyó la capacidad psicotogénica del cannabis a la estimulación dopaminérgica que produce. Sin embargo, estos sistemas se interrelacionan de forma más complicada. De forma aislada, tanto la activación del receptor dopaminérgico D2, como la del receptor CB1 dan lugar a una disminución de los niveles de cAMP, al inhibir la actividad de la adenilato ciclasa por medio del acoplamiento a una proteína G-alfa-i/o. Cuando la estimulación dopaminérgica es persistente, como se supone que ocurre en el estriado de los pacientes esquizofrénicos, se produce un proceso de sensibilización heteróloga, por el cual la proteína G-alfa-i/o aumenta en lugar de inhibir la actividad adenilato ciclasa, lo que daría lugar a los niveles de cAMP encontrados en esquizofrénicos (Memo et al., 1983; Kerwin y Beats, 1990). Sin embargo, no hay sensibilización heteróloga con la activación del CB1, por lo que, en presencia de una actividad dopaminérgica persistente, la actividad CB1 seguiría inhibiendo la adenilato ciclasa, contrarrestando a nivel posreceptorial las alteraciones producidas por el exceso de actividad D2 (Jarrhian et al., 2004).

### Fármacos cannabinoides para el tratamiento de la esquizofrenia

Estos datos, a veces aparentemente contradictorios, han llevado a proponer la potencial utilidad de fármacos que modulen el sistema cannabinoide para el tratamiento de la esquizofrenia. Los productos que más han interesado en un principio son los antagonistas cannabinoides. Entre ellos, el que está más próximo a su utilización para diversas patologías en humanos es el SR141716 (rimonabant).

El antagonista cannabinoide rimonabant ha demostrado que induce efectos en el sistema nervioso central similares a los que producen los neurolépticos atípicos. Produce un aumento de expresión de c-Fos en varias regiones límbicas, como el septum ventrolateral, la corteza o *shell* del núcleo accumbens, la corteza piriforme, el núcleo del lecho de la estría terminalis, el núcleo central de la amígdala y la habénula. Al igual que los antipsicóticos referidos, también aumenta la inmunorreactividad para neurotensina en el núcleo accumbens

(Alonso et al., 1999). Sin embargo, el único ensayo realizado hasta la fecha con este producto para el tratamiento de la esquizofrenia, no ha obtenido resultados positivos.

Meltzer et al. (2004) han publicado un trabajo en el que se recogen los resultados de cuatro estudios realizados utilizando el mismo protocolo de investigación para la evaluación de la eficacia y seguridad de cuatro productos nuevos para el tratamiento de la esquizofrenia: un antagonista de neurokinina NK3 (SR142801), un antagonista de los receptores serotoninérgicos 2A/2C (SR46349B), un antagonista de neurotensina (SR48692), y el antagonista de los receptores CB1 rimonabant. Estas sustancias se compararon con haloperidol y placebo. Mientras que el antagonista de NK3 y el antagonista de 5-HT<sub>2A/2C</sub> produjeron mejorías en las diferentes escalas (BPRS, PANSS, CGI) mayores que el placebo aunque menores que el haloperidol, el rimonabant no produjo diferencia alguna respecto al placebo, al igual que el antagonista de neurotensina. Sin embargo, no es posible establecer si estos dos últimos compuestos resultan ineficaces en el estudio por falta absoluta de utilidad del producto o por inadecuación de la dosis. En cualquier caso, la tolerabilidad fue buena, similar a placebo, lo que deja abierta la puerta a su utilización para otros problemas de los pacientes esquizofrénicos, como puede ser el uso de sustancias adictivas.

Otro cannabinoide que, de hecho, se encuentra en grandes cantidades en los preparados de *cannabis sativa*, es el cannabidiol. Su acción farmacodinámica es desconocida, aunque parece no actuar a través de los receptores CB1 y CB2. Muy posiblemente, se comporta como un agonista indirecto al inhibir la enzima FAAH, responsable de la degradación de la anandamida, con lo que aumentarían los niveles de esta última. Comparte algunos efectos con el THC, como la capacidad antioxidante, neuroprotectora, antiinflamatoria y antiálgica, pero carece de su capacidad psicotrópica. El cannabidiol ha demostrado comportarse en algunos aspectos como un antipsicótico atípico, por ejemplo al reducir la ocurrencia de estereotipias inducidas por apomorfina en ratas, al igual que el haloperidol, pero sin inducir la catalepsia que este último produce a dosis altas (Zuardi et al., 1991). Además, da lugar a un aumento de la expresión de c-Fos en el núcleo accumbens sin producirla en el estriado dorsal, mientras que el haloperidol lo induce en ambas localizaciones (Guimaraes et al., 2004).

En ratones a los que se administró cannabidiol, haloperidol o clozapina antes de anfetamina o ketamina, se comprobó que el cannabinoide, al igual que la clo-



zapina, inhibían la hiperlocomoción inducida por los psicotomiméticos sin inducir catalepsia como el haloperidol. Además, no inducía disminución de la locomoción espontánea, como sí que ocurría con la clozapina y el haloperidol (Moreira et al., 2005).

Si suponemos que la anandamida puede tener un efecto protector o compensador de las alteraciones que se encuentran en la base de la esquizofrenia, mientras que los agonistas de los receptores CB1 parecen tener un efecto psicotogénico, una estrategia potencial para la modulación del sistema cannabinoide consistiría en la administración conjunta de antagonistas de los receptores CB1, como el rimonabant, con sustancias que aumentan los niveles de anandamida, como el cannabidiol u otros inhibidores de su degradación. De hecho, dado que el cannabidiol parece contrarrestar efectos indeseables del THC, podría utilizarse también en combinación con este último para potenciar los efectos beneficiosos en el sistema nervioso central (Russo et al., 2006).

## Cannabinoides y drogas

A pesar de que no existan datos todavía que permitan confirmar la utilidad de los fármacos que actúan sobre el sistema cannabinoide para el tratamiento de los síntomas psicóticos, los pacientes con diagnóstico dual podrían utilizarlos también para el control de sus trastornos por uso de sustancias. Como ya se ha indicado, los sistemas ricos en cannabinoides endógenos y sus receptores están críticamente implicados, no sólo en la esquizofrenia, sino también en la fisiopatología de los trastornos adictivos.

En este sentido, se ha investigado sobre todo la potencial utilidad del antagonista de los receptores CB1 rimonabant. En el estudio de Cippitelli et al. (2005), se demuestra que el bloqueo de los receptores CB1 mediante rimonabant reduce tanto la autoadministración de etanol como la reinstauración condicionada de las conductas de búsqueda de alcohol en ratas.

En el estudio de Hungund et al. (2003) los ratones *knockout* para CB1 no sólo mostraban una dramática reducción en el consumo de alcohol, sino que además se comprobó que en ellos el alcohol no era capaz de inducir aumento de dopamina en el accumbens. La inhibición selectiva de la FAAH, que produciría un aumento en los niveles de anandamida, ejerce un potente efecto de tipo antidepresivo en el paradigma animal del test de suspensión por la cola en ratas (Gobbi et al., 2005).

Parker et al. (2004) encontraron que dosis bajas de THC y cannabidiol potencian la extinción de las conductas de aprendizaje condicionado (preferencia de lugar), y que este efecto no era revertido por la administración de rimonabant, lo que sugiere que no se produce a través de receptores CB1.

Se ha encontrado también que la conducta de consumo de alcohol en ratas disminuye drásticamente cuando se combina el rimonabant con la naltrexona, lo que abre una prometedora vía de tratamiento en humanos (McGregor et al., 2004).

Finalmente, hay que indicar la evidencia acumulada en la actualidad acerca de la utilidad del rimonabant para suprimir el consumo de tabaco. Esta indicación, de la que podrían también beneficiarse los pacientes esquizofrénicos, entre los cuales es altamente prevalente la adicción a la nicotina, abre la puerta a su utilización en otras adicciones.

Los datos de los estudios en fase III para la utilización del rimonabant en el tabaquismo indican su utilidad en esta adicción. En la primera actualización de resultados (Cleland et al., 2004) se encontró, en fumadores motivados pero con una media de cuatro fracasos previos, una tasa de cesación del 36,2 % frente al 20,6 % en el grupo placebo ( $p < 0,002$ ). Es de destacar que en los pacientes con sobrepeso u obesidad franca se produjo también una disminución de peso, que no se objetivó en los pacientes sin exceso previo.

En cuanto al mecanismo de acción por el cual es eficaz el rimonabant en el tabaquismo, se ha comprobado que en animales previamente tratados con este fármaco, la nicotina no induce aumentos de dopamina en el accumbens (Cohen et al., 2002). Parece improbable que este efecto se produzca directamente en la sinapsis, por la ausencia de receptores CB1 en las células que proyectan hacia el accumbens, por lo que se supone que el rimonabant actúa sobre las neuronas que modulan el área tegmental ventral, para evitar que aumenten su actividad tras la estimulación con nicotina (Schlicker et al., 2001). Éste sería el motivo por el que los resultados más claros sobre la eficacia del rimonabant se han observado en nicotina y alcohol, que aumentan la transmisión dopaminérgica en el accumbens de forma indirecta, tras aumentar la actividad de las neuronas tegmentoventrales, pero no son tan consistentes para la cocaína, que actúa directamente en la sinapsis dopaminérgica. De hecho, los resultados más consistentes en investigación animal indican que son los agonistas del receptor CB1 los que mayor impacto tienen en la reducción del consumo de cocaína (Vlachou et al., 2003; Cohen et al., 2005).

## Conclusiones

El progresivo aumento en el conocimiento de la fisiología del sistema cannabinoide ha permitido avanzar en la comprensión de sus interacciones con otros sistemas cerebrales de importancia crítica en la esquizofrenia y los trastornos adictivos. Su complejidad hace necesario el diseño de estrategias sutiles para una adecuada modulación del mismo (combinación de antagonistas y agonistas indirectos, utilización de cannabinoides que actúan en dianas diferentes al receptor CB1, combinación con fármacos que modulan los sistemas dopaminérgico u opioide, etc.). Aunque los estudios realizados hasta la fecha no han permitido comprobar la eficacia de alguno de estos productos en la esquizofrenia, las múltiples posibilidades de intervención referidas indican de forma plausible que en un futuro cercano puedan investigarse otros productos o combinaciones que actúen sobre el sistema cannabinoide. Por otro lado, los agonistas y antagonistas cannabinoides están aportando interesantes resultados en la investigación preclínica y clínica para el tratamiento de las adicciones, de forma que pueden ser una alternativa interesante para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico dual.

## Bibliografía

- Addington J, Addington D. Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 1997;22:99-104.
- Addington J, Duchak V. Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96:329-33.
- Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, Labie C, Steinberg R, Souilhac J, et al. Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience.* 1999;91(2):607-20.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* 1987;2(8574):1483-5.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *Brit Med J.* 2002;325:1212-3.
- Berrendero F, García-Gil L, Hernández ML, Romero J, Cebeira M, De Miguel R, et al. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development.* 1998;125(16):3179-88.
- Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Cull JG, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med.* 1996;89(7):396-400.
- Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185:13-20.

- Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, et al. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *B J Psychiatry*. 1999;174:150-3.
- Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.
- Cippitelli A, Bilbao A, Hansson AC, del Arco I, Sommer W, Heilig M, et al. Cannabinoid CB1 receptor antagonism reduces conditioned reinstatement of ethanol-seeking behavior in rats. *Eur J Neurosci*. 2005;21(8):2243-51.
- Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):501-8.
- Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrie P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol*. 2002;13:451-63.
- Cohen C, Kodas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):387-95.
- Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, et al. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry*. 1997;2(2):161-8.
- Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*. 2001;103:9-15.
- Dean B, Bradbury R, Copolov DL. Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53:585-92.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 2003;71:37-48.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946-9.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*. 1998;21:521-8.
- Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*. 1991;148:224-30.
- 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.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2001 Annual Report on the State of the Drugs Problem in the European Union. Brussels; 2001.
- Ferguson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 2003;33:15-21.
- Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Romero J, Ramos JA. Role of endocannabinoids in brain development. *Life Sci*. 1999;65(6-7):725-36.

- Fernández-Ruiz JJ, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 2000;23(1):14-20.
- Fowler IL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24:443-55.
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci.* 1999;2:358-63.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:2108-14.
- Glass M, Dragunow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 1997;77:299-318.
- Glass M, Felder CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci.* 1997;17(14):5327-33.
- Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, et al. Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(51):18620-5.
- Goswami S, Mattoo SK, Basu D, Singh G. Substance-abusing schizophrenics: Do they self-medicate? *Am J Addict.* 2004;13:139-50.
- Guimaraes VM, Zuardi AW, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci.* 2004;75(5):633-8.
- Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N J Z J Psychiatry.* 2000;34(1):26-34.
- Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996;40(11):1155-63.
- Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci.* 1999;65(6-7):715-23.
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(7):3662-5.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* 1991;11(2):563-83.
- Hungund BL, Szakall I, Adam A, Basavarajappa BS, Vadasz C. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem.* 2003;84(4):698-704.
- Jarrahian A, Watts VJ, Barker EL. D2 dopamine receptors modulate G $\alpha$ -subunit coupling of the CB1 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(3):880-6.
- Kerwin RW, Beats BC. Increased forskolin binding in the left parahippocampal gyrus and CA1 region in post mortem schizophrenic brain determined by quantitative autoradiography. *Neurosci Lett.* 1990;118:164-8.

- Lawford BR, Young RM, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, et al. The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;73(1):31-7.
- Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet.* 2001;105(8):749-52.
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport.* 1999;10:1665-9.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:273-9.
- Mailleux P, Vanderhaeghen JJ. Localization of cannabinoid receptor in the human developing and adult basal ganglia. Higher levels in the striatonigral neurons. *Neurosci Lett.* 1992;148(1-2):173-6.
- Mailleux P, Vanderhaeghen JJ. Dopaminergic regulation of cannabinoid receptor mRNA levels in the rat caudate-putamen: an in situ hybridization study. *J Neurochem.* 1993;61(5):1705-12.
- Martínez-Gras I, Hoenicka J, Pérez-Hernández E, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, et al. Relationship between symptom dimension, neurocognitive functioning and CNR1 central cannabinoid receptor gene with susceptibility to schizophrenia and substance abuse. 18º Congreso del Colegio Europeo de Neurofisiología ECNP; 2005 Oct; Amsterdam, Holanda.
- McCreadie RG. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry.* 2002;181:321-5.
- McGregor IS, Gallate JE. Rats on the grog: novel pharmacotherapies for alcohol craving. *Addict Behav.* 2004;29(7):1341-57.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83-90.
- Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):975-84.
- Memo M, Kleinman JE, Hanbauer I. Coupling of dopamine D1 recognition sites with adenylate cyclase in nuclei accumbens and caudatus of schizophrenics. *Science.* 1983;221(4617):1304-7.
- Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol.* 2005;512(2-3):199-205.
- Negrete JC, Knapp WP. The effects of cannabis use on the clinical condition of schizophrenics. *NIDA Res Monogr.* 1986;67:321-7.
- Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: Results of a clinical survey. *Psychol Med.* 1986;16:515-20.
- Office of Applied Studies. Summary of findings from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse (DHHS Publication No. SMA 01-3549, NHSDA Series H-13). Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2001.
- Parker LA, Burton P, Sorge RE, Yakiwchuk C, Mechoulam R. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(3):360-6.

- Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85:127-30.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):129-80.
- Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an "ultra" high risk group. *Austr NZ J Psychiatry.* 2002;36:800-6.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990;264:2511-8.
- Robins LN, Regier DA, editores. *Psychiatric Disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study.* New York: The Free Press;1991.
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):234-46.
- Sañudo-Peña MC, Tsou K, Walker JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci.* 1999;65(6-7):703-13.
- Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:565-72.
- Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis.* 1987;175:641-52.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215:89-97.
- Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178(8):473-80.
- Tsou K, Mackie K, Sañudo-Peña MC, Walker JM. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience.* 1999;93:969-75.
- Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Marzo VD, Phebus LA, et al. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications. *Biol Psychiatry.* 2006;59(6):508-15.
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(4):319-27.
- Vlachou S, Nomikos GG, Panagis G. WIN 55,212-2 decreases the reinforcing actions of cocaine through CB1 cannabinoid receptor stimulation. *Behav Brain Res.* 2003;141(2):215-22.
- Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci.* 1999;65(6-7):665-73.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325:1199-201.
- Zuardi AW, Antunes-Rodrigues J, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;104(2):260-4.





## Adherencia al tratamiento en esquizofrenia dual

Ignacio Basurte Villamor, Juncal Sevilla Vicente

---

*«A veces me fumo algún petardico y me encierran un par de días;  
entonces me fumo otro petardico...  
me tomo unos cuantos cafés y unas cuantas cocacolas [...] y a esperar que el médico se crea que estoy curado de la esquizofrenia».*  
(Manolo Kabezabolo. Cantante *punk*. 1993)

### Introducción

El incumplimiento o cumplimiento parcial de tratamientos farmacológicos es relativamente común en enfermedades crónicas. Los problemas relacionados con el incumplimiento del tratamiento se observan en todas las situaciones en las que éste tiene que ser administrado por el propio paciente, independientemente del tipo de enfermedad. El incumplimiento de la medicación prescrita para tratar adicciones u otros trastornos mentales es un problema serio y frecuente que tiene una gran incidencia en la recaída y rehospitalización. Cuando además ambas patologías confluyen en un mismo paciente, conseguir el cumplimiento farmacológico puede tornarse una ardua tarea para el profesional.

Existe una diferencia significativa entre *adherencia* y *cumplimiento*. El segundo término implica conseguir que el paciente siga las instrucciones del médico. El Informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2003 aclara que la diferencia principal es que la adherencia requiere del consentimiento del paciente en cuanto a las recomendaciones, por lo que es necesario que los pacientes colaboren activamente con los profesionales de la salud en sus propios cuidados (Organización Mundial de la Salud, 2003). Además, den-

tro del cumplimiento existe lo que se conoce como cumplimiento parcial, de forma que se distingue entre los pacientes a los cumplidores como los que dejan de tomar menos del 25 % de la medicación, los cumplidores parciales los que dejan de tomar entre el 25 y el 70 % de la medicación y, finalmente, los no cumplidores que son los que dejan de tomar más del 70 % de la medicación. Para los trastornos psicóticos, las cifras de no cumplimiento o cumplimiento parcial se acercan al 75-80 % (Vicens y Tort, 2005).

Un recurso fundamental de nuestro arsenal terapéutico son los psicofármacos. Su aparición, todavía no lejana, revolucionó el tratamiento de la patología mental, de forma notable en los trastornos mentales graves, y, más si cabe, cuando se asocian a un trastorno por consumo de sustancias. La eficacia de los psicofármacos se encuentra fuera de toda discusión. Pese a todo, también existen algunas limitaciones o inconvenientes que es necesario tener en cuenta. Son estos últimos los que conviene focalizar para entender las frecuentes resistencias de nuestros pacientes hacia las medicaciones y su consecuente abandono posterior.

## **Factores que influyen en el cumplimiento farmacológico de los pacientes**

Existen múltiples variables o factores que van a influir en el cumplimiento terapéutico del paciente. Éstas se podrían dividir en un primer nivel en variables individuales, variables relacionadas con los síntomas o la enfermedad, variables en las relaciones y apoyo social y variables del tratamiento y su entorno (Daley y Zuckoff, 1999). Aunque en la mayoría de los casos la causa principal pueda señalarse en alguna de estas variables, la realidad, como siempre, es más compleja, interviniendo frecuentemente varias de ellas (tabla 1).

Aunque se pueden reconocer fácilmente muchos beneficios potenciales de los psicofármacos para tratar trastornos por consumo de sustancias, psiquiátricos o ambos, con frecuencia los pacientes no desean tomarlos por diversas razones. Ciertamente esta comorbilidad hace que el cumplimiento de los tratamientos sea irregular, o que los efectos estabilizadores de la medicación anti-psicótica queden enmascarados por el consumo de sustancias. El abuso de alcohol u otras drogas ilícitas son un potente predictor de un mal cumplimiento terapéutico (Fleischhacker et al., 2003).

A continuación, describimos los factores que a nuestro parecer influyen de manera más significativa en la adherencia farmacológica.

Tabla 1. Factores relacionados con el cumplimiento

Variables del paciente	Variables relacionadas con la enfermedad y los síntomas	Variables en las relaciones y apoyo social	Variables del tratamiento y su entorno
Motivación	Síntomas de adicción	Apoyos sociales negativos	Compromiso terapéutico
Creencias	Síntomas de enfermedad psiquiátrica	Problemas familiares	Amabilidad del equipo de tratamiento
Estigma	Ansiedad social	Soporte social	Sobrecarga del terapeuta
Expectativas	Obsesiones o deseos de consumir sustancias	Soporte económico (pobreza, falta de hogar, etc.)	Aptitud del equipo
Satisfacción con el tratamiento	Antecedentes de enfermedad o recaída	Disponibilidad de otros servicios	Acceso a la valoración del tratamiento
Personalidad	No detección de los signos tempranos de recaída		Características del entorno terapéutico (prisión, etc.)
Otras adicciones o compulsiones (juego, hábito tabáquico, etc.)	Mejoría en síntomas o problemas		Tipo de tratamiento ofrecido y opciones disponibles
Otros sucesos vitales o problemas	Afectación cognitiva		Duración del tratamiento
Edad			Intensidad del programa de tratamiento
Género			Conveniencia de las recomendaciones del tratamiento
			Problemas relacionados con la medicación
			Coste del tratamiento
			Tratamiento ineficaz o mínimamente eficaz
			Seguimiento

Modificado de Daley y Zuckoff, 1999; Fleischhacker et al., 2003.

## Falta de eficacia terapéutica

Pese a la demostrada eficacia terapéutica de los fármacos en un número elevado de pacientes, no hay garantías de que una medicación específica vaya a ser eficaz en un paciente concreto, aun con aumento de dosis o con combinaciones de fármacos.

Diversos estudios han constatado que el primer mes de tratamiento ambulatorio es el de mayor riesgo de desmotivación temprana en los pacientes con diagnóstico de patología dual. Estos pacientes a menudo abandonan la medicación. En otros casos, ni siquiera el paciente se toma el tiempo suficiente para lograr una mejoría estable, sino que en los primeros momentos abandona la medicación refiriendo su ineficacia. Comparados con los pacientes que no abandonan tempranamente el tratamiento, aquellos que lo hacen durante el primer mes tie-

nen menor probabilidad de mostrar mejoría en sus síntomas psiquiátricos, y más de recaer en el consumo y de ser reingresados en un hospital psiquiátrico como consecuencia del fuerte empeoramiento de sus síntomas (Daley et al., 1998).

Si los pacientes participan en el tratamiento y siguen las recomendaciones pero existe poca o ninguna mejoría, corren el riesgo de reducir el cumplimiento o de dejar el tratamiento completamente. Los pacientes que tienen expectativas irreales del papel de los tratamientos pueden verse defraudados si no notan beneficios inmediatos o importantes. Si los pacientes con patología dual acceden a tomar medicación para aliviar síntomas psiquiátricos concretos pero encuentran poco o ningún alivio, tienen mayor probabilidad de dejar de tomarla. En algunos casos, cuando los pacientes no notan mejoría tras probar varios medicamentos dejan de acudir también a las sesiones de terapia.

### Eficacia terapéutica

La eficacia terapéutica de los fármacos indirectamente puede incidir en su abandono. Los pacientes con trastornos por consumo de sustancias pueden dejar o reducir significativamente el consumo de alcohol u otra droga y creer que ya no necesitan tratamiento por considerar sus problemas bajo control. También pueden experimentar una mejoría de los problemas vitales que les condujeron principalmente al tratamiento y considerar que éste ya no es necesario. Los pacientes con patología dual pueden experimentar, de forma similar, una mejoría de los síntomas específicos o de su estado general y pensar que ya no necesitan más tratamiento. Son múltiples las ocasiones en las que se debe insistir a nuestros pacientes en que la mejoría sintomática no es equivalente a la curación, siendo preciso un tiempo dilatado para la estabilización de aquélla. Por desgracia, no todos los pacientes comentan su deseo de finalizar el tratamiento debido a la mejoría. Algunos simplemente dejan de acudir. No siempre se debe asumir que la finalización temprana del tratamiento sea una señal de que el paciente se halla en riesgo de recaída (Daley y Zuckoff, 1999).

### Efectos secundarios

Los pacientes a los que se prescribe medicación para trastornos psiquiátricos deben ser informados de los posibles efectos secundarios. El avance farmacológico ha logrado disminuir los efectos secundarios de los fármacos, gracias a la mayor especificidad de la intervención farmacológica en los receptores directamente implicados en la mejoría.

Aunque algunos efectos secundarios son leves y remiten con el tiempo, otros son más molestos. Los efectos secundarios pueden ser incómodos, no tolerables y no compensar a algunos pacientes. Todos los psicofármacos siguen teniendo efectos adversos que explican muchos de los abandonos terapéuticos.

Los tratamientos psicofarmacológicos utilizados para tratar a pacientes con patología dual pueden producir una reacción adversa con el alcohol o las drogas ilícitas empleadas. En ocasiones, los pacientes piensan que no están «sobrios o limpios» si toman cierto tipo de medicamentos.

Relacionado con la medicación antipsicótica, la presencia de efectos secundarios (acatisia, parkinsonismo, aumento de peso, trastornos de la esfera sexual, etc.) pueden ser motivos de abandono del tratamiento. La presencia de efectos secundarios, incluso el haberlos padecido en el pasado, tiene un impacto negativo hacia el tratamiento antipsicótico y la adherencia a éste. Algunos autores señalan estas actitudes negativas como la causa principal de la no adherencia al tratamiento antipsicótico (Lambert et al., 2004).

## Otros factores asociados

### Comorbilidad diagnóstica

Como dijimos anteriormente, el abuso de alcohol u otras drogas ilícitas son un potente predictor de un mal cumplimiento terapéutico (Fleischhacker et al., 2003). Diversos estudios han hallado que la mayoría de los pacientes con un trastorno por consumo de sustancias no acuden a la visita inicial (Hser et al., 1998; Festinger et al., 1995). Estudios realizados en pacientes drogodependientes muestran claramente que la mayor desmotivación o decaimiento sucede en la fase inicial del proceso de tratamiento, y que la gran mayoría de los pacientes lo abandonan durante el primer mes (Daley y Zuckoff, 1999).

Por otra parte, los pacientes con trastornos mentales generalmente tienen una gran dificultad para seguir el régimen terapéutico, aunque sean ellos los que potencialmente tendrían un mayor beneficio terapéutico si presentasen una mejor adherencia o cumplimiento. Los niveles de adherencia en pacientes con esquizofrenia rondan entre el 50 y 60 % (Lacro et al., 2002; Perkins, 2002). Cuando hablamos de trastorno bipolar éstos bajan al 35 % (Colom et al., 2000).

Entre los factores que influyen en el cumplimiento de los pacientes con esquizofrenia destacan el pobre *insight*, la actitud negativa hacia la medicación, los

antecedentes de no cumplimiento, una pobre alianza terapéutica y una inadecuada planificación al alta o de cuidados ambulatorios (Lacro et al., 2002).

Por todo ello, nuestros pacientes con patología dual presentan un riesgo potencialmente elevado de incumplimiento respecto a los pacientes sin esta comorbilidad. Algunos autores comentan que más del 60 % de los pacientes con diagnóstico de patología dual no acuden a la evaluación inicial para iniciar el tratamiento ambulatorio, y han constatado que el primer mes de éste es el de mayor riesgo de desmotivación temprana (Daley y Zuckoff, 1999).

### Formas de administración

Se ha visto que algunos nuevos antipsicóticos atípicos son eficaces en una sola toma respecto a otros antipsicóticos (Nair, 1998). Muchos de nuestros pacientes son reacios a algunas formas de presentación, como la inyectable. No obstante, la diversidad de presentaciones de los fármacos ha aumentado hasta tal punto de que las soluciones, los *velotab* o las últimas presentaciones *flas* hacen que este factor en la adherencia pueda pasar a un segundo plano.

### Prolongación en el tiempo

Aunque el tratamiento ambulatorio de corta duración ha demostrado ser eficaz en problemas de alcoholismo (Project MATCH Reserch Group, 1997), hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento de corta duración sea eficaz en otro tipo de dependencias.

Dado que las grandes patologías psiquiátricas (esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, etc.) presentan un curso crónico, frecuentemente los tiempos de tratamientos farmacológicos serán prolongados. Esto puede generar en los pacientes cierto cansancio que conlleve su abandono. Sirva como ejemplo un estudio realizado en el que la mitad de los pacientes con depresión mayor a los que se les prescribió un antidepresivo no continuaban tomándolo a los 3 meses de tratamiento (Vergouwen et al., 2002).

### Necesidad de analíticas continuadas

En los pacientes con consumo de sustancias se hace necesario un control exhaustivo de sangre y orina que nos informe de la abstinencia o ausencia de ésta por parte del paciente. Estas analíticas que deben practicarse con regularidad suponen en ocasiones un lastre para el paciente, bien por no sentir la necesidad de que le sean practicadas con tanta frecuencia o bien, por el contrario, por

delatar un consumo esporádico que supondría un fracaso en el proceso terapéutico. Ambas situaciones pueden generar abandonos del tratamiento.

Además, la necesidad de monitorizar los niveles de determinados fármacos usados en el tratamiento hace necesaria la realización de pruebas analíticas que pueden generar en el paciente hastío o aburrimiento y producirse el abandono terapéutico.

## **Estrategias para mejorar el cumplimiento**

Se ha demostrado que diversas estrategias terapéuticas van a tener un efecto positivo a la hora de que el paciente mantenga una mayor adherencia al tratamiento. De todas ellas nosotros reseñaremos a continuación las que consideramos de mayor relevancia en relación al cumplimiento psicofarmacológico.

### **Ofrecer tratamiento integral a pacientes con patología dual**

Existen tres paradigmas generales en el tratamiento de pacientes con trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos mentales o del comportamiento: paralelo, secuencial e integral (Minkoff, 2001).

El tratamiento paralelo implica que el paciente recibe a la vez servicios de salud mental y drogodependencias en programas o centros distintos. El tratamiento secuencial consiste en estabilizar en primer lugar al paciente de un trastorno y posteriormente buscar tratamiento para el otro. Este modelo asume que hay que tratar primero el trastorno más grave. El tratamiento integral supone centrarse en ambos aspectos a la vez y en el mismo programa de tratamiento.

Estudios recientes demuestran que el tratamiento integral es más eficaz que los otros dos, sobre todo en pacientes con formas más crónicas o persistentes de enfermedad mental (Miner et al., 1997). Ofrecer servicios de tratamiento integrado o enviar a los pacientes con patología dual más graves a programas integrados parece ser lo más eficaz para este tipo difícil de pacientes (Brunette et al., 2004). Actualmente, muchos programas de tratamiento de salud mental y drogodependencias están ofreciendo servicios para patología dual.

Son muchas las estrategias organizativas que se pueden emplear para mejorar el cumplimiento. Se debe prestar especial atención a ofrecer un acceso temprano al tratamiento, siendo ésta una de las principales barreras en el seguimiento de los cuidados. Esto debe incluir una flexibilidad en el horario de las citas y ofrecer horarios constantes de visitas. Estrategias como telefonar a los pacientes

para recordarles la valoración inicial, o llamar a los que no acuden a ésta, han demostrado que pueden aumentar en un 15 % el índice de asistencia. Lo mismo ocurre con las consultas programadas, en las que la utilización de elementos como tarjetas son excelentes medios para recordarlas (Daley y Zuckoff, 1999).

Se debe dedicar especial atención a los pacientes poco cumplidores, dado que suelen ser los más proclives a sufrir las graves consecuencias del incumplimiento terapéutico. Se debe estimular a volver a los que han abandonado el tratamiento, y determinar los motivos del bajo cumplimiento o del abandono temprano.

El tratamiento integrado en pacientes con patología dual, debe incluir una serie de funciones como son atender otras necesidades (médicas, económicas, legales, laboral, de vivienda, etc.), dar acceso a servicios que puedan solucionarlas y eliminar barreras que impidan que el paciente recurra a ellos, monitorizar el cumplimiento con otros servicios, dedicarse especialmente a los pacientes poco cumplidores para que vuelvan a usar los servicios, defender a los pacientes, enseñarles aspectos prácticos de la vida y ayudarles a resolver problemas y a actuar en los momentos de crisis (Ridgely, 1994).

### Monitorización integral del paciente

Resulta útil en los pacientes con trastornos psiquiátricos y con una adicción al alcohol u otras drogas monitorizar sus principales síntomas psiquiátricos, sobre todo en las primeras fases de recuperación (Daley y Zuckoff, 1999), así como las señales de aviso de recaída psiquiátrica. Igualmente es fundamental el control del cumplimiento de la medicación y de los signos tempranos de recaída en el consumo.

Dando por supuesto una buena relación terapéutica en la que la sinceridad y la confianza recíproca sean el pilar del tratamiento y permitan al terapeuta conocer el cumplimiento y la abstinencia, la monitorización puede llevarse a cabo mediante análisis periódicos de sangre u orina, en los que se analice el contenido de tóxicos y los niveles farmacológicos.

Si este control resulta adecuado nos servirá para prever o anticiparnos a situaciones conflictivas. El incumplimiento en determinados momentos en la vida del paciente puede darse en relación a situaciones vitales como períodos vacacionales, aniversarios, conflictividad familiar, problemas laborales, etc.

Aunque algunos pacientes se encuentran relativamente bien entre los episodios de la enfermedad psiquiátrica, otros nunca logran la remisión total, y experimentan síntomas persistentes o residuales. En estos casos el terapeuta puede



ayudar a los pacientes en la aceptación de su enfermedad, así como en enseñarles a detectar los cambios significativos en su sintomatología que requieran ser abordados (Lieberman et al., 2004).

### Relación terapéutica

Éste quizás debería ser el apartado fundamental dentro de estos factores, dada la importancia que la relación entre el terapeuta y el paciente tiene en el proceso terapéutico.

A pesar de que estos pacientes suelen generar rechazo entre los profesionales, aspecto que más adelante analizaremos, aquellos cuya labor profesional esté dirigida a pacientes con patología dual, deben intentar mostrar empatía e interés. Se debe procurar entender la ambivalencia en la que en ocasiones se encuentra el paciente, y ayudar a aceptarla como algo inherente a su patología.

Se deben comentar con el paciente los pros y los contras de la abstinencia y las luchas internas en las que a menudo se ve inmerso él mismo ante sus deseos de consumo. Además, con estos pacientes, si cabe más que con cualquier otro, es fundamental que el tratamiento no sea vivido como algo impuesto, sino como el resultado de una negociación y final acuerdo entre ambos. El terapeuta debe incidir en la responsabilidad del paciente y en el papel que éste desempeña de forma activa en su proceso de cambio y tratamiento, aceptando sus diferentes grados de disposición y averiguando sus expectativas.

Los pacientes, a su vez, deben comentar a sus clínicos terapeutas los efectos secundarios importantes o si notan poca mejoría tras un período de tiempo suficiente de haber tomado la medicación. Si ésta no consigue un efecto positivo en la reducción de los síntomas psiquiátricos, por ejemplo, habrá que emplear otro tipo de medicación. Es importante tener en cuenta que si el paciente consume alcohol u otras drogas es muy difícil hacerse una idea exacta de la eficacia.

Algunos pacientes con formas más crónicas y persistentes de enfermedad mental van a experimentar de forma continua la presencia de algunos síntomas psiquiátricos y de discapacidad residual, al margen de la medicación que estén recibiendo. En estas situaciones conviene ser constantes con el tratamiento pausado y no caer en la tentación de realizar continuos cambios en busca de una remisión total que nunca vamos a alcanzar.

Es fundamental que el terapeuta sea capaz de apreciar los pequeños cambios y logros conseguidos por el paciente, y no analizar los fracasos terapéuticos como provenientes siempre de los pacientes. En este sentido, es importante tener

en cuenta que estamos frente a pacientes que no siempre, o casi nunca, nos van a reportar satisfacción como terapeutas dada la dificultad de manejo que presentan. Por ello debemos despojarnos de cualquier atisbo de narcisismo y no buscar en este tipo de pacientes satisfacciones o recompensas como terapeutas. Es importante considerar que en un gran porcentaje estos pacientes pueden pertenecer a estratos sociales desfavorecidos o marginales, por lo que tendremos que ser nosotros mismos los que nos liberemos de nuestros propios prejuicios culturales o sociales para poder prestar una buena asistencia.

### **Soporte sociofamiliar**

Muchos expertos han escrito sobre la importancia de la implicación de la familia u otras personas cercanas a los pacientes en la valoración y tratamiento. Se ha demostrado que esta implicación aumenta los índices de inicio y seguimiento del tratamiento de drogodependencias.

De todos es sabido el papel fundamental que desempeñan las personas allegadas al paciente (no necesariamente familiares directos) en el proceso terapéutico. En otros casos, fruto de la negación o la propia desesperación, la familia puede convertirse en un factor que obstaculice dicho proceso. Es fundamental, por tanto, la educación, que puede ayudar a los pacientes y a las familias a lograr comprender los trastornos por consumo de sustancias o la existencia de patología dual, así como de tratamientos disponibles, procesos de recuperación, fases del cambio, programas de autoayuda, causas de la recaída y estrategias para prevenirlas.

### **Tratamientos psicofarmacológicos orientados hacia una mejor adherencia y cumplimiento**

Los nuevos antidepresivos y antipsicóticos generalmente presentan menos efectos secundarios que los antiguos, y, consecuentemente, mejores resultados en cuanto a adherencia y cumplimiento terapéutico. Estos nuevos tratamientos son preferidos a los antiguos, pero factores como coste y eficacia podrían ser determinantes para algunos pacientes y una buena adherencia.

Entre los pacientes que padecen esquizofrenia hay una gran incidencia de abuso de sustancias, entre las que se incluyen alcohol, estimulantes, benzodiazepinas, alucinógenos, antiparkinsonianos, cafeína y tabaco (Lohr y Flynn, 1992). El abuso de sustancias es el trastorno psiquiátrico concomitante más común, con una prevalencia del 20 % a más del 50 % de los que padecen una esqui-

zofrenia, en función del sexo, la edad, la duración de la enfermedad, los criterios de evaluación empleados y las diferencias regionales en las poblaciones estudiadas (Jablensky, 1995; Hambrecht y Hafner, 1996).

Los neurolépticos *depot* han sido siempre el tratamiento de elección para los pacientes con esquizofrenia no cumplidores con tratamientos orales ambulatorios. La aparición de nuevas presentaciones inyectables de liberación prolongada en antipsicóticos atípicos (actualmente sólo risperidona inyectable de liberación prolongada), combinan una mejor eficacia y tolerabilidad de estos agentes atípicos con las ventajas de las antiguas formulaciones *depot* en cuanto a cumplimiento terapéutico. Entre las ventajas de la medicación antipsicótica inyectable de larga duración, la más destacada sería garantizar la administración de tratamiento en pacientes que han tenido una toma irregular de los fármacos. Facilita la monitorización del tratamiento, y presenta a la vez menor riesgo de recaídas y rehospitalizaciones que se asocia con la medicación continuada y la capacidad de saber que en caso de producirse una recaída, ésta no es consecuencia de un problema de cumplimiento. Entre las posibles desventajas se encontrarían la falta de aceptación del paciente y la incapacidad de detener la medicación en caso de efectos secundarios importantes (Kane et al., 2003).

Son múltiples los trabajos que se están realizando en este sentido en pacientes con patología dual. Los resultados de estos trabajos sugieren que la risperidona inyectable de larga duración puede ser útil en el tratamiento de pacientes que presenten trastornos mentales o de conducta graves asociados a abuso o dependencia de sustancias. También han mostrando una reducción en el *craving* y en la frecuencia de consumo de diversas sustancias, así como una mejoría en las escalas clínicas y de discapacidad (Batllé et al., 2006).

En otro sentido, nuevas presentaciones de antidepresivos como la fluoxetina semanal, al disminuir las tomas, podrían tener beneficios potenciales en cuanto a adherencia, minimizando los riesgos de efectos secundarios e interacciones (Burke y McArthur-Miller, 2001). Los comprimidos bucodispersables de mirtazapina mejoran el cumplimiento terapéutico de los pacientes deprimidos respecto a los comprimidos convencionales, según recientes estudios realizados (Delina-Stula et al., 2004). Además, tienen una mejor tolerancia y menos efectos secundarios en la esfera sexual que otros antidepresivos (Saiz-Ruiz et al., 2005).

Finalmente haremos mención a la nueva generación de anticomiciales empleados en el tratamiento de los pacientes con patología dual, entre ellos la oxa-

carbamazepina, la lamotrigina (Messenheimer et al., 1998), la gabapentina y moléculas más recientes como el topiramato (Chengappa et al., 2002), la tiagabina, el levetiracetan y la pregabalina. Todos ellos han supuesto un enriquecimiento del arsenal terapéutico para los trastornos bipolares, y están comenzando a ser ensayados en el tratamiento de trastornos tales como el consumo de sustancias, alteraciones en el control de los impulsos, trastornos de personalidad, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno de ansiedad generalizada y en el tratamiento coadyuvante de muchas otras patologías. Sus nuevos perfiles de seguridad y tolerancia, y el hecho de que no precisen de controles analíticos, hacen de estos fármacos una elección terapéutica que puede favorecer el cumplimiento y la adherencia al tratamiento.

## Bibliografía

- Batlé E, Andrés I, Bastardas J, Fernández T, Ferrer J, Lozano L, et al. Patología dual y risperidona de larga duración: Efectos sobre craving y consumo de sustancias. Resumen de ponencias de las XXXII Jornadas Nacionales Socidrogalcohol; 2005 Feb 24-26; Ciudad Real, España. *Adicciones*. 2006;17(Suppl 1):64.
- Brunette MF, Mueser KT, Drake RE. A review of research on residential programs for people with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Drug Alcohol Rev*. 2004;23:471-81.
- Burke WJ, McArthur-Miller DA. Exploring treatment alternatives: weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 22):38-42.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatr*. 2000;61:549-55.
- Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J. Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*. 2002;24:1576-84.
- Daley DC, Salloum IM, Zuckoff A, Kirisci L, Thase ME. Increasing treatment adherence among outpatients with depression and cocaine dependence: results of a pilot study. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1611-3.
- Daley DC, Zuckoff A. Improving treatment compliance: counseling and system strategies for substance use and dual disorders. Center City, MN: Hazelden Foundation, 1999.
- Delina-Stula A. Antidepressant efficacy and patients acceptance of a new formulation of mirtazapine (Remeron SolTab®) in depressed patients in practice. En 17th ECNP Congress; 2004 Oct 9-13; Stockholm, Sweden; 2004.
- Festinger DS, Lamb RJ, Kountz MR, Kirby KC, Marlowe D. Pretreatment dropout as a function of treatment delay and client variables. *Addict Behav*. 1995;20:111-5.
- Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 16):103.

- Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1996;40:1155-63.
- Hser YI, Maglione M, Polinsky ML, Anglin MD. Predicting drug treatment entry among treatment-seeking individuals. *J Subst Abuse Treat*. 1998;15:213-20.
- Jablensky A. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev*. 1995;17:10-20.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 12):5-19.
- 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;63:892-909.
- Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry*. 2004;19:415-22.
- Lieberman RP, Wallace CJ, Hassell J. Rehab rounds: Predicting readiness and responsiveness to skills training: the Micro-Module Learning Test. *Psychiatr Serv*. 2004;55:764-6.
- Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992;8:93-102.
- Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*. 1998;18:281-96.
- Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:706-12.
- Minkoff K. Program components of a comprehensive integrated care system for seriously mentally ill patients with substance disorders. *New Dir Ment Health Serv*. 2001;91:17-30.
- Nair NP. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. The Risperidone Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:103-10.
- Organización Mundial de la Salud. El incumplimiento del tratamiento prescrito para las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran envergadura. 2003. Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/es/print.html>
- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1121-8.
- Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol*. 1997;58:7-29.
- Ridgely MS. Practical issues in the application of case management to substance abuse treatment. *J Case Manag*. 1994;3:132-8.
- Saiz-Ruiz, J, Montes JM, Ibáñez A, Díaz M, Vicente F, Pelegrín C, et al. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:435-40.
- Vergouwen AC, Van Hout HP, Bakker A. Methods to improve patient compliance in the use of antidepressants. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146:204-7.
- Vicens E, Tort V. El cumplimiento de la medicación y las implicaciones clínicas a largo plazo en la esquizofrenia en el ámbito penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit*. 2005;7:68-76.



# 13

## Tratamiento de la esquizofrenia dual en instituciones penitenciarias

Enric Vicens Pons

---

### Introducción

Cerca de nueve millones de personas están en las cárceles del mundo, lo que incluye dos millones de personas en Estados Unidos, 70.000 en el Reino Unido (Fazel y Danesh, 2002), o casi 70.000 en España. El número de reclusos con trastornos mentales graves no es bien conocido.

Las características sociodemográficas existentes en la población general no son extrapolables a la penitenciaria. Las diferencias de género son claras a favor de los hombres, de forma que por cada mujer presa hay diez hombres. La edad media se sitúa entre los 18 y los 35 años, con predominio de los estratos sociales bajos (Andersen, 2004). Otros datos sociodemográficos que se describen son los antecedentes de experiencias traumáticas en la infancia, los niveles educativos bajos, las altas tasas de desempleo y la mala situación económica.

### Prevalencia de trastorno psicótico en el entorno penitenciario

Los estudios epidemiológicos realizados en la población penitenciaria relacionados con trastornos mentales se han caracterizado por tamaños de muestras

generalmente pequeños, metodología no siempre bien sistematizada y resultados poco precisos.

Los estudios realizados en la década de los ochenta (Coid, 1984; Smith, 1984 y Jemelka, 1989) señalaban que no eran más frecuentes los trastornos mentales en población penitenciaria en relación a la población general. Esto contrasta con la literatura existente a partir de esta fecha. En 1991 Gunn analiza una muestra de 1.769 presos sentenciados, con un 2 % de trastornos psicóticos utilizando criterios del ICD-9 mediante entrevista estructurada. Estos datos coinciden con los hallazgos de Teplin en 1996 con una muestra de 1.272 mujeres encarceladas, sumando al 2 % de trastorno esquizofrénico.

El completo metaanálisis realizado por Fazel y Danesh y publicado en el año 2002 revisa un total de 62 estudios en doce ciudades, con un total de 22.790 presos. Encuentran un 3,7 % de hombres con trastorno psicótico. Entre la población femenina un 4 % son diagnosticadas de un trastorno psicótico. Las diferencias existentes podrían derivar de que la población de estudio fuera preventiva o ya sentenciada. Entre los preventivos, las tasas de trastorno esquizofrénico son más elevadas debido a que los reclusos sentenciados pueden ser derivados a hospitales psiquiátricos no penitenciarios.

En nuestro medio no existen hasta la fecha estudios epidemiológicos que den conocimiento de la magnitud de trastornos psicóticos en el medio penitenciario. En Cataluña, que dispone de psiquiatras en la totalidad de centros penitenciarios, las cifras de enfermos psicóticos no difieren de las publicadas en la literatura, con cerca del 2 % de la población total (aproximadamente 150 de una población total de más de 8.000 presos).

Hasta aquí podemos decir que entre los presos hay un probabilidad de dos a cuatro veces más de padecer un cuadro psicótico que en la población general.

## **Prevalencia del trastorno por consumo de sustancias en el entorno penitenciario**

Es conocido el elevado consumo de sustancias en las cárceles de todo el mundo. Muchos delitos se relacionan directamente con su tráfico, posesión o intentos por conseguir dinero para comprarlas. En la mayoría de estudios, se recogen datos de consumo de sustancias en general, sin especificar los tipos de drogas. Entre los estudios que establecen diferencias, como ocurre con la heroína, el rango lo encontramos entre el 24 y el 61 % (Fazel y Danesh, 2002; Andersen, 2004).



Se debe destacar el estudio canadiense de Brink (2001), que detecta un consumo de cocaína del 32 % en la población estudiada (n = 202). Datos recogidos en Cataluña por la Secretaría de Servicios Penitenciarios, Rehabilitación y Justicia Juvenil sobre el consumo de drogas de la población internada en centros penitenciarios (n = 8.259) encuentran los datos que reflejan la tabla 1.

Tabla 1. Consumo de drogas en la población penitenciaria de Cataluña

Sustancia	Varones	Mujeres
Cocaína	43 %	39 %
Heroína	33 %	36 %
Alcohol	25 %	19 %

Con estas cifras de prevalencia, la asociación de trastorno psicótico y consumo de sustancias se puede inferir que es elevada en las instituciones penitenciarias.

## El problema de la psicosis dual en entornos judiciales

No se dispone de cifras concretas sobre patología dual en instituciones penitenciarias. Es orientativo el estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area study*) realizado por Regier (1990), en el que se incluye a población penitenciaria. En él se describe que el 47 % de pacientes con trastornos esquizofrénicos y el 60 % con bipolares son consumidores de drogas.

La distinción entre la psicosis inducida por tóxicos y el trastorno psicótico primario que coexiste con el uso de sustancias, ya sea alcohol u otras drogas, es difícil de establecer porque no siempre se tienen datos suficientemente contrastados sobre la evolución de la enfermedad. En un reciente estudio de la Oficina Nacional Británica publicado por Brugha en 2005, se analiza la morbilidad psiquiátrica comparada entre una muestra de población general (10.108 personas) y otra internada en cárceles (3.142) evaluadas mediante SCAN (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*). Los datos, además de señalar la ya conocida mayor prevalencia de trastorno psicótico en la población penitenciaria (diez veces más en el estudio), describen que uno de cada cinco presos presentaba síntomas psicóticos atribuibles a los efectos tóxicos o de abstinencia del consumo de sustancias. En un anterior estudio realizado por el equipo del Centro Nacional de Adicciones de Londres (Farrell et al., 2002) examinando a un total de 503 presos, se indica que el consumo de anfetaminas o cocaína antes de los 16 años, así como el consumo importante de cannabis

o la dependencia de cocaína, estaban relacionados con un riesgo aumentado de psicosis. En cambio la relación era negativa en el caso de la heroína.

Sea como sea, la comorbilidad de un trastorno de uso de sustancias incrementa el riesgo de conductas violentas en personas con trastorno mental grave. En un interesante estudio del Departamento de Psiquiatría Forense de Finlandia, Putkonen examina una muestra de 90 personas que han cometido una tentativa o un homicidio consumado diagnosticadas de trastorno mental grave. Analiza diagnósticos asociados del eje I y II del DSM-IV: el 78 % eran diagnosticados de esquizofrenia, el 17 % de trastorno esquizoafectivo y un 5 % de otras psicosis. El trastorno por uso de sustancias aparecía en un 74 %, y el trastorno por uso de alcohol en un 72 %. Además, el 47 % cumplían criterios para un diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad. Todos los sujetos diagnosticados de trastorno de personalidad tenían un diagnóstico asociado de consumo de sustancias. Sólo un 25 % de los sujetos no tenían ni un diagnóstico de trastorno de personalidad ni de uso de sustancias. Los resultados del estudio, publicado en el año 2004, indicaban que sólo un cuarto de los enfermos mentales profundos implicados en delitos graves tenían un diagnóstico «puro», un cuarto tenían un diagnóstico dual (trastorno mental profundo y trastorno por uso de sustancias) y, lo más llamativo, la mitad reunía criterios para un diagnóstico triple (trastorno mental profundo, trastorno por uso de sustancias y trastorno de personalidad). Räsänen, en 1998, publica un estudio longitudinal de una muestra de 11.017 nacimientos, a los que sigue a lo largo de 26 años. De sus resultados destaca que las personas en que coexistía un trastorno esquizofrénico y alcoholismo tenían 25 veces más probabilidad de cometer crímenes violentos que las personas sanas. En cambio, el riesgo de cometer actos violentos de los hombres con esquizofrenia sin consumo de sustancias era 3,6 veces más elevado que el de los hombres sin enfermedad mental.

Las implicaciones de estos resultados son de enorme importancia para la gestión clínica de las personas que han cometido un delito y están en tratamiento en entornos penitenciarios y no penitenciarios. Investigadores daneses (Munkner et al., 2005) examinan cómo la edad, el sexo, y el trastorno por uso de sustancias se asocian con el riesgo de cometer un delito penal. Además, examinan explícitamente el riesgo después del primer contacto con el sistema hospitalario psiquiátrico y después del diagnóstico de esquizofrenia para personas sin antecedentes penales. Revisan los registros penales, civiles y de tratamiento psiquiátrico, tanto de internamiento como de tratamiento ambulatorio, y analizan un total de 4.619 individuos que habían tenido alguna vez un diagnóstico de esquizofrenia. El género (el doble en hombres que en mujeres), el ser joven y

el consumo de sustancias resultaron las variables de mayor riesgo para cometer delitos violentos y no violentos. Un 28 % de las personas habían cometido una acción violenta después del primer contacto con el sistema de salud mental, y un 18 % lo habían hecho después de que se diera un diagnóstico de esquizofrenia. Los antecedentes penales de delitos no violentos hacían aumentar el riesgo de iniciar una carrera delictiva violenta en 2,5 y 2,7 veces después del primer contacto con los recursos psiquiátricos y después del diagnóstico de esquizofrenia respectivamente. La necesidad de tener en cuenta estos elementos es clave para mantener una actitud terapéutica activa en el tratamiento de los trastornos concomitantes con uso de sustancias, no sólo en el entorno penitenciario sino en el conjunto de recursos psiquiátricos.

En general, es reconocido el papel precipitante que tiene el consumo de sustancias en las personas diagnosticadas de trastornos psicóticos, y el empeoramiento que producen en el pronóstico de la enfermedad psicótica. El empeoramiento no sólo lo situamos en los aspectos puramente clínicos, sino que la comorbilidad, ya sea con diagnósticos duales o triples, supone un aumento en el riesgo de presentar disrupciones conductuales y con ellas problemas con la ley.

Lo referido al trastorno esquizofrénico es similar respecto al trastorno bipolar. En un artículo publicado en *Psychiatric Services* en 2005 por el Departamento de Psiquiatría Forense de la Universidad de California (Quanbeck et al., 2005), se examina a pacientes con un diagnóstico de trastorno bipolar tipo 1. Los pacientes que habían tenido algún arresto tenían una elevada comorbilidad con el consumo de sustancias. Se debe señalar que el estudio ECA sitúa la prevalencia de trastorno bipolar en las cárceles en un 6 %. Tanto el consumo de sustancias como la baja adherencia al tratamiento son los factores que hacen aumentar el riesgo de conducta violenta. En el estudio llama la atención que la mayoría de los arrestados lo era cuando sufría un episodio maníaco, y que un 60 % de los casos había sido hospitalizado el mes anterior al arresto. El 76 % de los arrestados comparado con el 19 % del grupo control de los pacientes con trastorno bipolar tenían una historia de consumo de sustancias concomitante, siendo las drogas más implicadas la cocaína en un 56 % y el alcohol en un 50 %, con un 32 % de historia de policonsumo.

## **Tratamiento legal de las acciones delictivas en personas con psicosis duales**

Una vez cometido un delito el juez debe determinar la relación existente entre la supuesta enfermedad mental y el hecho delictivo. Para ello los informes peri-

ciales emitidos por especialistas serán de ayuda inestimable para el juez, no en vano la decisión comporta valorar la responsabilidad de la persona enjuiciada y con ella decidir si será sometida a algún tipo de tratamiento.

Para explicarlo con algo más de precisión, el vigente Código Penal en su artículo 20 incluye las causas donde el individuo queda exento de responsabilidad criminal:

- *El que al tiempo de cometer la infracción penal, a causa de cualquier anomalía o alteración psíquica, no pueda comprender la ilicitud o actuar conforme a esa comprensión.*
- *El que al tiempo de cometer la infracción penal se halle en estado de intoxicación plena por el consumo de bebidas alcohólicas, drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas o se halle bajo la influencia de un síndrome de abstinencia de tales sustancias, que le impida comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión.*
- *El que, por sufrir alteraciones de la percepción desde el nacimiento o desde la infancia, tenga alterada gravemente la conciencia de la realidad.*

En el caso que concurra alguna de estas causas y se correlacione directamente con el delito investigado, el juez puede determinar las llamadas medidas de seguridad. Hay que considerar que no todas las acciones de una persona con enfermedad mental son consecuencia de éste.

Las medidas de seguridad quedan reguladas en el artículo 95 del Código Penal:

*Las medidas de seguridad se aplicarán por el Juez o Tribunal, previos los informes que estime convenientes siempre que ocurran estas circunstancias:*

1. *Que el sujeto haya cometido un hecho previsto como delito.*
2. *Que del hecho y de las circunstancias personales del sujeto pueda deducirse un pronóstico de comportamiento futuro que revele probabilidad de comisión de nuevos delitos (peligrosidad criminal).*

Hay que considerar que la base de la medida de seguridad es el pronóstico (la peligrosidad) y la reincidencia. La aplicación de la medida desempeña básicamente una función preventiva, pues se orienta a la prevención de nuevos delitos, lo cual se pretende conseguir mediante la aplicación de un tratamiento asistencial adecuado a la persona que ha cometido un hecho delictivo.

El lugar de aplicación de la medida, y por tanto del tratamiento, se define en la sentencia. El Código Penal divide a las medidas de seguridad en privativas y no privativas de libertad, lo que supone la alternativa de tratamiento ambulatorio,

de internamiento en centro psiquiátrico, de deshabitación, etc. Así pues, las posibilidades que se abren ante la patología dual pueden ser múltiples y variadas. Pueden ir desde la sumisión a tratamientos ambulatorios en centros de salud mental y/o drogas hasta el ingreso en enfermerías específicas o no de instituciones penitenciarias, pasando por el internamiento en unidades de larga estancia psiquiátrica en hospitales psiquiátricos de la red pública, el internamiento en comunidades terapéuticas, etc.

Se debe señalar que la medida de seguridad implica una gestión individualizada del caso con evaluaciones continuas. La ley establece la obligación de informar de la misma con una periodicidad semestral, lo que comporta la posibilidad de proponer aquellos cambios que se consideren puedan favorecer la evolución y el pronóstico de la persona.

En la actualidad asistimos a una contradicción en cuanto a que personas con similar cuadro psicopatológico y características delictivas pueden estar ingresadas en centros integrados en la red psiquiátrica pública, mientras otros se encuentran en la red penitenciaria.

## **Psicosis dual en centros penitenciarios**

Por lo visto hasta ahora es habitual encontrar en el medio penitenciario personas diagnosticadas o no de patología dual o triple (trastorno psicótico, consumo de sustancias y trastorno de personalidad). Entre ellas existen diferentes modalidades judiciales: personas en espera de juicio (preventivos), con medidas de seguridad o penados. En la cárcel el consumo de sustancias es elevado porque, a pesar de los controles existentes, la masificación de los centros y el contacto con el exterior (mediante las salidas programadas, permisos, comunicaciones, vis a vis, etc.) facilitan el acceso a sustancias de una manera muy importante. Al consumo hay que sumar las dificultades para garantizar un tratamiento continuado debido a la falta de psiquiatras y recursos específicos en los centros penitenciarios, a la supuesta voluntariedad de rechazar tratamiento, etc. Ello significa un riesgo nada despreciable de descompensaciones psicopatológicas y por tanto conductuales en este grupo de pacientes. Uno de los mayores riesgos existentes es el de suicidio. Way (2005) analizó los factores que influyen en el suicidio en los centros penitenciarios de Nueva York. Para ello examinó los 76 suicidios ocurridos entre los años 1993 y 2001. De ellos un 95 % tenían una historia de abuso de sustancias, 70 % un cuadro de agitación o ansiedad previo al suicidio, y un 48 % cambios conductuales recién-

tes. Los factores estresantes que habían precedido al suicidio se describían como problemas de convivencia en un 50 %, el recibir algún parte disciplinario en un 42 %, o el sufrir una enfermedad mental en otro 42 %. Este mismo porcentaje había recibido asistencia de salud mental 3 días antes del suicidio. Estos datos concuerdan con otros estudios realizados sobre el tema.

Si consideramos a las personas con patología dual o triple con un mayor grado de vulnerabilidad no es precisamente la cárcel el mejor de los lugares para ellas. La masificación, los conflictos cotidianos, la relación de la persona con el propio delito cometido, la distancia con los familiares o con el propio país, o las dificultades para la comunicación (el aumento en las cárceles de población extranjera así lo indica), son factores estresantes y propicios para el fácil acceso a las drogas y, consecuentemente, para el empeoramiento de los síntomas psicopatológicos. Del empeoramiento se pasa a disrupciones conductuales que no serán fácilmente interpretadas por el personal no sanitario, por lo que la necesidad de una correcta y cuidadosa evaluación se convierte en una tarea imprescindible.

No es infrecuente que la historia toxicofílica haya empezado a una edad muy precoz con una escalada progresiva de consumo. Por ello, siguiendo la clasificación de Solomon, los trastornos duales que nos encontramos en centros penitenciarios son en muchas ocasiones secundarios al consumo de sustancias, donde la aparición de la sintomatología psicótica es posterior al consumo de sustancias (trastorno dual tipo 2). Las características descritas son:

- Generalmente la psicopatología se puede acompañar de alteraciones del nivel de conciencia.
- La sintomatología remite de forma paralela a la eliminación de tóxico.
- La respuesta inicial al tratamiento farmacológico junto con la aparición de excesivos efectos secundarios en un corto período de tiempo orientan al trastorno inducido.

La relación causa-efecto, y si fue antes el huevo o la gallina, no es de fácil precisión. Y es que la identificación de los síntomas no es tarea nada sencilla en el medio penitenciario y en perfiles con multitud de solapamientos. No es para menos si apreciamos los ingredientes con los que a menudo nos enfrentamos para la valoración: consumo o abstinencia a drogas, efectos secundarios a fármacos, síntomas residuales y no tan residuales de probables trastornos mentales graves, estilos de personalidad, enfermedades físicas graves, comportamientos aprendidos, etc. Precisamente en el medio penitenciario, donde la simulación se da con una mayor prevalencia, porque es mucho lo que hay en juego.

## Circuitos de ingreso a centro penitenciario

- Fase preventiva. Esta fase puede alargarse hasta 2 años. La persona ingresa con orden judicial en el centro penitenciario correspondiente (no en todas las comunidades hay centros exclusivos de preventivos). La derivación puede ser a galería sin especificar asistencia médica especial o a servicios especializados. Las causas de derivación a servicios psiquiátricos son proporcionar tratamiento al haberse detectado presencia de patología psiquiátrica o minimizar riesgos, principalmente suicidas. Es la fase clave del proceso, por lo que consideramos que sería de gran trascendencia la creación de unidades psiquiátricas periciales diferenciadas de las asistenciales. En ellas debería precisarse la relación existente entre el cuadro psicopatológico y el delito cometido. No es inhabitual que tras un período de investigación se decida la libertad del supuesto imputado.
- Fase de juicio. Cuando el interno se enfrenta al juicio oral se debe valorar la competencia mental del sujeto para comprender el juicio al que va a ser sometido. En casos donde exista gran desestabilización psicopatológica el psiquiatra deberá hacer saber el estado del sujeto al juez, y proponer la demora del juicio.
- Resolución de la sentencia. La sentencia puede ser de absolución, de medida de seguridad completa o parcial, o de establecimiento de pena. Como decíamos anteriormente, la medida de seguridad puede ser a centros externos psiquiátricos ambulatorios o de internamiento o atención a drogas, o a recursos psiquiátricos penitenciarios. En España existen tres hospitales psiquiátricos penitenciarios, en Alicante, Sevilla y Barcelona.

## Detección de la psicosis dual en los centros penitenciarios

A menos que el destino del nuevo ingreso sea a recursos especializados, en todo centro penitenciario se debería disponer de un programa de detección que permita evaluar el estado de salud mental, los antecedentes de abuso de sustancias tóxicas y los posibles riesgos existentes para el interno. Stein y Alaimo sugieren los requisitos mínimos que debería recoger la historia clínica:

- Antecedentes psiquiátricos (mejor si son documentados).
- Antecedentes de medicaciones.
- Antecedentes de comportamientos de autolesión e inclinaciones autodestructivas actuales.
- Antecedentes de abuso de sustancias tóxicas.

- Agresiones sexuales.
- Antecedentes de violencia.
- Antecedentes como víctima.
- Antecedentes que sugieran déficit intelectual, con prueba de discapacidad intelectual, si está indicado.
- Antecedentes de lesiones o de trastornos cerebrales.
- Evaluación de la posible respuesta al encarcelamiento.

La evaluación inicial debe ser cuidadosa, si bien es fundamental la observación del individuo durante los primeros días de ingreso en el centro (no siempre sencilla por la escasez de recursos) y la reevaluación médica pasado este tiempo. Ya desde la recepción será imprescindible realizar un análisis de tóxicos que permita evaluar consumos recientes.

Si se detecta la presencia de síntomas psicóticos, agudos o no, será necesaria la valoración de un psiquiatra para determinar el nivel de tratamiento que precisa el paciente. Hay que recordar que la privación de libertad no supone privación de asistencia médica. Es muy importante disponer de diferentes niveles de asistencia psiquiátrica, con niveles de seguridad variables desde la ambulatoria a unidades de atención a patología aguda (adecuado para la psicosis inducida por tóxicos) o de rehabilitación. En estas unidades la monitorización y el control de tóxicos debe garantizarse.

## **Unidades de tratamiento penitenciario y seguimiento en la comunidad**

Si hemos detectado adecuadamente la existencia de un trastorno psicótico concomitante con otro por consumo de drogas, los recursos psiquiátricos existentes deben asumir el tratamiento y garantizar la continuidad asistencial, no sólo mientras dure la privación de libertad sino una vez finalizada la medida o la reclusión.

Recordemos que los objetivos que se plantean en la medida de seguridad son reducir la peligrosidad y evitar la reincidencia. En terminología clínica debe interpretarse como estabilización psicopatológica a largo plazo, y con ello el buen manejo de los supuestos riesgos.

Para el cumplimiento de ambos objetivos la estrategia que se debe considerar es:

- Alivio sintomático.
- Establecer una alianza terapéutica.



- Mejorar la adherencia al tratamiento.
- Lograr la abstinencia de tóxicos.
- Mejorar la conciencia de enfermedad.
- Conocimiento de los recursos de salud mental.
- Potenciar estrategias de afrontamiento.
- Entrenamiento en habilidades de la vida diaria e instrumentales.
- Potenciar el soporte socioambiental.
- Valoración de niveles de apoyo y protección: grados de incapacitación, tratamientos ambulatorios forzosos.

El proceso asistencial debe contemplarse como dinámico, por lo que la necesidad de uno u otro recurso puede cambiar en función del momento evolutivo de la enfermedad. Por eso, la red psiquiátrica penitenciaria debe estar completamente integrada a la red psiquiátrica convencional, y las instancias judiciales deben facilitar los cambios que supongan mejores estrategias para el tratamiento del paciente.

Todos los puntos anteriores son de suma importancia para el tratamiento integral e integrador.

### Primer nivel: tratamiento

- Alivio sintomático. Para lograr la estabilidad psicopatológica de cuadros agudos y realizar un adecuado estudio diagnóstico es necesario disponer de plazas concertadas en unidades de agudos (unidades de custodia) dentro de hospitales generales, o específicas en hospitales de alta seguridad.
- Control de tóxicos. Éste es el primer objetivo que se debe plantear. Los centros penitenciarios disponen de programas de atención a drogas, como el de mantenimiento con metadona, que deben contemplarse para un mejor control de los consumos. Los controles aleatorios y una correcta gestión de los positivos son un primer paso para la estabilización psicopatológica.
- Alianza y adherencia al tratamiento. Mejorar el cumplimiento del tratamiento en personas con un perfil de malas adherencias debe considerarse una prioridad. La existencia de antipsicóticos inyectables *depot* supone una gran alternativa a los antipsicóticos orales (Kane et al., 2003), y especialmente la más reciente aparición del antipsicótico atípico risperidona en forma inyectable de liberación prolongada, que aporta las ventajas de la molécula atípica al control del cumplimiento. Las fórmulas inyectables llevan a un aumento del cumplimiento tanto en el interior del centro penitenciario como en la preparación a la salida al exterior. No hay que olvidar que la continuidad

asistencial es el gran objetivo, y ello pasa por garantizar el cumplimiento del tratamiento.

## Segundo nivel: rehabilitación

Lograda una suficiente estabilidad psicopatológica estaremos en condiciones de iniciar un trabajo rehabilitador. Con los medios actuales no es posible (salvo algunas excepciones) realizar una asistencia rehabilitadora psiquiátrica en el interior de los centros penitenciarios, a pesar de la prevalencia existente de pacientes de alto riesgo. Las necesidades que se plantean son amplias, y la asistencia debería trabajar en los aspectos señalados: psicoeducativos, adquisición de habilidades y de estrategias, etc., que persiguieran aumentar la autonomía del paciente y el alejarse de un proceso de enfermedad invalidante. Para ello, la coordinación con departamentos «no sanitarios» como bienestar social, trabajo, etc., a nivel comunitario, son considerados básicos e imprescindibles. No olvidemos el elevado número de «sin techo» (McNiel et al., 2005) entre la población psicótica dual. Disponer de mediadores culturales es otra de las necesidades básicas para el trabajo rehabilitador con pacientes venidos de otras culturas donde la expresión de la enfermedad mental tiene otros registros.

## Tercer nivel: salida al exterior

La integración de la red psiquiátrica penitenciaria con la red convencional es un objetivo para el trabajo en este nivel. La implicación de la red psiquiátrica externa es clave para la continuidad de la asistencia. La identificación territorial de pacientes de alto riesgo y la coordinación entre los diferentes recursos psiquiátricos y de atención a los drogodependientes se convierten en instrumentos de trabajo imprescindibles. Los recursos psiquiátricos penitenciarios deben realizar, a través de «equipos de calle», el seguimiento de los pacientes hasta que la adherencia al recurso posterior esté realizada. Para ello, incluir a estos pacientes en programas de seguimiento individualizado (PSI) es una estrategia necesaria, más teniendo en cuenta que en muchas ocasiones los pacientes utilizan de manera aleatoria e irregular los recursos de salud mental y de drogas, con la mala eficacia de los tratamientos y de la gestión de los casos.

La estancia de un enfermo psicótico consumidor de tóxicos en entornos de «alta seguridad» podría ser una oportunidad para la mejora personal y social. Para ello es imprescindible que los recursos existentes sean suficientes, flexibles, plurales e integradores.

## Bibliografía

- Andersen HS. Mental health in prison populations. A review-with special emphasis on a study of Danish prisoners on remand. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;424:5-59.
- Brink J, Doherty D, Boer A. Mental disorder in federal offenders: a Canadian prevalence study. *Int J Law Psychiatry.* 2001;24:339-56.
- Brugha T, Singleton N, Metzger H, Bebbington P, Farrell M, Jenkins R, et al. Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity. *Am J Psychiatry.* 2005;162(4):774-80.
- Coid J. How many psychiatric patients in prison? *Br J Psychiatry.* 1984;145:78-86.
- Farrell M, Boys A, Bebbington P, Bugha T, Coid J, Jenkins R, et al. Psychosis and drug dependence: result from a national survey of prisoners. *Br J Psychiatry.* 2002;181:393-8.
- Fazel S, Danesh J. Serious disorder in 23.000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet.* 2002;359:545-50.
- Gunn J, Maden A, Swinton M. Treatment needs of prisoners with psychiatric disorders. *BMJ.* 1991;303:338-41.
- Jemelka R, Trupin E, Chiles JA. The mentally ill in prisons: a review. *Hosp Community Psychiatry.* 1989;40:481-91.
- Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: Efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1125-32.
- McNiel D, Binder R, Robinson J. Incarceration associated with homelessness, mental disorder, and co-occurring substance abuse. *Psychiatric Services.* 2005;56:840-6.
- Mullen PE, Lindqvist P. Tratamiento y atención a la salud mental en psiquiatría forense. En: Gelder M, López-Ibor JJ, Andreasen N, coordinadores. *Tratado de Psiquiatría.* Barcelona: Ars Médica; 2003.
- Munkner R, Haastrup S, Joergensen T, Kramp P. Incipient offending among schizophrenia patients after first contact to the psychiatric hospital system. *Eur Psychiatry.* 2005;20(4):321-6.
- Putkonen A, Kotilainen I, Christian C, Tiihonen J. Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structural clinical study on dual or triple diagnoses. *Schizophr Bull.* 2004;30(1):59-72.
- Quanbeck CD, Stone DC, McDermott BE, Boone K, Scott CL, Frye MA. Relationship between criminal arrest and community treatment history among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2005;56:847-52.
- Räsänen P, Tiihonen J, Isohanni M, Rantakallio P, Lethonen J, Moring J. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year follow-up study of an unselected birth cohort. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):437-41.
- Regier DA, Farnar ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* 1990;264:2511-8.
- Smith R. The state of the prisons. Deaths in prison. *Br Med J.* 1984;288:208-12.

- Stein L, Alaimo C. Psychiatric intake screening. In: Michael Puisis, editor. Clinical practice in correctional medicine. St Louis: Ed. Mosby; 1998. p 209-20.
- Teplin LA, Abram KM, McClelland G. Prevalence of psychiatric disorders among incarcerated women. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:505-13.
- Way BB, Miraglia R, Sawyer DA, Beer R, Eddy J. Factors related to suicide in New York state prisons. Int J Law Psychiatry. 2005;28(3):207-21.

## Tratamientos psicosociales en esquizofrenia dual

Rosa Fernández Marcote, Ana Isabel Henche Ruiz

---

### Introducción

Los trastornos relacionados con sustancias, según el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002), incluyen tanto los debidos al consumo de dichas sustancias (abuso y dependencia) como los inducidos por ellas (intoxicación, abstinencia, delirium, trastornos del estado de ánimo, etc.). Este tipo de trastornos están vinculados etiológicamente con tales sustancias, y debe existir una relación fisiopatológica directa entre la sustancia y el trastorno.

De todos es sabido que para realizar un diagnóstico dual es condición necesaria la coexistencia en un paciente de trastornos relacionados con sustancias junto con otros trastornos mentales. Está claro entonces que el término patología dual no englobaría los trastornos inducidos que se presentan de forma aislada. Sin embargo, en la actualidad, en los centros específicos de atención a drogodependientes nos encontramos con que el diagnóstico de estos trastornos aislados no es lo habitual. En los últimos años es cada vez más frecuente la comorbilidad transversal (concurrente o concomitante) o longitudinal (a lo largo de la vida) con otros trastornos mentales. Así lo demuestran los últimos estudios epidemiológicos realizados, que señalan que en los pacientes con trastornos relacionados con sustancias la probabilidad de sufrir patología

dual es unas siete veces mayor que en el resto de la población general (Regier et al., 1990). Del mismo modo, los estudios realizados en la población general indican que de los sujetos que a lo largo de su vida han sido diagnosticados de algún trastorno mental, el 29-55 % lo han sido también de algún trastorno por uso de sustancias (San, 2004). Las enfermedades con mayor riesgo de presentar comorbilidad con el abuso de sustancias son el trastorno antisocial de la personalidad, los trastornos bipolares y la esquizofrenia (Rubio et al., 2002).

Si además de la elevada prevalencia de la patología dual en los pacientes drogodependientes, añadimos que el límite entre los trastornos mentales inducidos por sustancias y los no inducidos es poco claro, no debemos perdernos en identificar un modelo de comorbilidad matemático. Tanto desde el punto de vista farmacológico como psicosocial, es más eficaz abordar los síntomas del paciente, tanto si el trastorno mental ha sido provocado por el consumo como si es independiente de él.

Existen tres prototipos generales para el tratamiento de los pacientes con patología dual: paralelo, secuencial e integrado. Numerosos estudios demuestran que el enfoque integrado es más eficaz que los otros dos, sobre todo en los sujetos con trastornos mentales crónicos y persistentes, como es el caso de los psicóticos duales, objetivo de este capítulo (Drake et al., 1996; Miner et al., 1997).

Si bien en la práctica predominan los servicios paralelos o secuenciales, tanto en uno como en otro se corre el riesgo de que el terapeuta considere únicamente el trastorno que conoce mejor, minimizando el otro. Lo más adecuado consistiría en programas de tratamiento integrado, con una alta estructuración, llevados a cabo por un equipo interdisciplinar único, especializado en salud mental y trastornos adictivos. Para ello sería necesario una mayor formación en patología dual de los profesionales implicados, así como contar con más recursos técnicos y económicos para abordar esta patología (Fridell y Nilson, 2004).

## **Tratamientos psicosociales. Evolución histórica**

Está demostrado que la patología dual requiere la combinación de un tratamiento psicofarmacológico con una serie de recursos e intervenciones que, por su carácter no biológico, han sido denominados genéricamente como tratamientos psicosociales. Bajo este término se engloba una gran variedad de actividades, con distintas orientaciones y objetivos, que entran a formar parte de lo que se ha considerado tradicionalmente como el proceso de rehabilita-

ción del paciente (Grupo GEOPTE, 2005). Se trata de una serie de medidas dirigidas a minimizar la vulnerabilidad del paciente ante las situaciones de estrés, y a reforzar su adaptación y funcionamiento social. Estas intervenciones pueden aportar beneficios añadidos en algunas áreas, como la prevención de recaídas, la adquisición de habilidades sociales y el adecuado funcionamiento social y ocupacional (Sociedad Española de Psiquiatría, 1998).

Desde el inicio, las drogodependencias han sido consideradas un problema social y se han encuadrado como un trastorno del comportamiento. Esto ha hecho necesario un tratamiento psicosocial que se ha denominado proceso de rehabilitación-reinserción. Por ello, los tratamientos psicosociales han constituido siempre la base de los centros de tratamiento de pacientes drogodependientes. Secundariamente a esto, y a lo largo de la evolución del estudio de este trastorno, se fue considerando un problema de salud. Por el contrario, en el campo de la salud mental, en sus orígenes, el tratamiento de los pacientes psicóticos o con otros trastornos mentales profundos ha sido biologicista: se buscaban las bases biológicas y estaba centrado en la eliminación del síntoma.

Actualmente, está demostrado que el tratamiento psicosocial es fundamental para conseguir la adaptación y la funcionalidad del paciente con trastorno mental. Las revisiones recientes muestran que los tratamientos psicosociales resultan efectivos y eficaces en los pacientes psicóticos (Penn y Mueser, 1996; McGorry y Elkins, 1997; Bustillo et al., 2001). Estos estudios aportan una sólida base para la aplicación de este tipo de intervenciones en salud mental. De esta forma, se unifican los objetivos que se deben conseguir en el tratamiento de las dos patologías, patología mental y drogodependencia, cuanto más si en el mismo paciente se dan los dos trastornos. Por todo esto, es obvio que el soporte técnico (recursos humanos y materiales) en salud mental es todavía deficitario en cuanto a la implementación de tratamientos psicosociales y el sistema interdisciplinar.

## **Propuesta de tratamiento psicosocial en pacientes duales desde la perspectiva de un centro de atención integral a drogodependientes**

Dada nuestra experiencia práctica en un centro de atención a drogodependientes, y en un intento de optimizar los recursos, ya que la conciencia psicosocial de los profesionales para el sistema interdisciplinar existe desde siempre, realizaremos una revisión de los diferentes tratamientos psicosociales útiles

en los pacientes psicóticos y que pueden adaptarse en un dispositivo de atención al drogodependiente para la atención integral de los psicóticos duales. Todo ello sin olvidar que es necesaria la formación en patología dual de los profesionales que trabajan en estos dispositivos. Del mismo modo, es muy importante que todos los miembros del equipo unifiquen sus criterios y modelos de actuación para el tratamiento de las distintas fases del proceso terapéutico. En este caso, entendemos como parte del equipo toda persona (técnico o no) que trabaje en el centro y, de una u otra manera, tenga algún contacto con el paciente. Desde el administrativo hasta el terapeuta pueden influir negativamente si su actitud con el paciente no es la adecuada.

## Evaluación

Una buena evaluación inicial es esencial para el diagnóstico correcto de la patología dual. Sólo de esta forma lograremos adecuar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente.

La recogida de datos se realizará mediante una entrevista confidencial con el paciente (a solas), y otra con el paciente y sus familiares. El evaluador debe mostrarse en todo momento positivo, respetuoso y dispuesto a ayudar al paciente y a su familia, evitando la confrontación y el secretismo.

Evaluación		
Respecto al consumo	Respecto a la patología psiquiátrica	Otros
<p>Historia de consumo (edad de inicio, patrón de consumo, evolución, abuso y/o dependencia, etc.)</p> <p>Factores de riesgo (personales, familiares, ambientales, etc.)</p> <p>Factores de protección (personales, familiares, ambientales, etc.)</p>	<p>Inicio y gravedad de los síntomas</p> <p>Grado de deterioro cognitivo (memoria, atención, lenguaje, cálculo, abstracción, coordinación motora, construcción visual y espacial, etc.)</p> <p>Relación temporal con el consumo de drogas</p> <p>Acontecimientos vitales más significativos</p> <p>Tratamientos anteriores</p> <p>Psicofármacos</p> <p>Ideas o intentos autolíticos</p> <p>Historia psicopatológica familiar</p>	<p>Analíticas generales</p> <p>Controles toxicológicos</p> <p>Cuestionarios / Tests neuropsicológicos</p>



Una vez finalizada la evaluación debemos devolver al paciente sus resultados y ofrecerle una información objetiva, tanto en lo que respecta a su consumo de drogas como en lo referente a su patología mental. Es muy importante dejarle claro que sobre él recae la responsabilidad de cambiar. Será el propio paciente quien decida por sí mismo qué va a hacer en función de su valoración y sus objetivos vitales. El terapeuta debe expresar en todo momento comprensión y aceptación, y mostrar su disposición a ayudar al paciente. Le hará recomendaciones claras respecto a la necesidad del cambio para que pueda alcanzar sus objetivos, y le aconsejará sobre cómo lo puede lograr. Por último, proporcionará un menú de opciones de tratamiento posibles y animará a que el paciente elija el que mejor se adapte a sus necesidades y capacidades.

En los psicóticos duales, la gravedad de los síntomas psiquiátricos requiere un tratamiento farmacológico precoz y una rápida instauración de la abstinencia de drogas. Por tanto, se puede intentar pactar con el paciente un abandono temporal del uso de ellas y replantear el abandono total más adelante, cuando los síntomas psicóticos estén estabilizados y el paciente se encuentre más receptivo al tratamiento psicoterapéutico. En estos casos es imprescindible la monitorización de la abstinencia mediante controles toxicológicos, así como educar adecuadamente a los familiares mediante pautas que alejen al paciente de situaciones de riesgo de consumo, dado que en este momento su grado de autocontrol es mínimo o inexistente.

### Intervención motivacional

La acogida es el primer contacto del paciente y/o los familiares con el centro de tratamiento, ya sea de forma telefónica o personal. Si este primer contacto se realiza por teléfono el objetivo será simplemente estimularles para que acudan a una primera visita y, si es posible, intentar crear expectativas positivas hacia lo que puede ofrecerles el tratamiento.

La primera entrevista es sumamente importante en el proceso terapéutico de los psicóticos duales, sobre todo si tenemos en cuenta sus dificultades para cumplir el tratamiento. Si en esta primera fase no se hace un adecuado tratamiento, es muy probable que el paciente no vuelva a acudir al centro.

En esta fase, lo primero que debe hacer el terapeuta es escuchar la demanda del paciente y cuáles son sus expectativas ante el tratamiento. Estas expectativas pueden centrarse en la supresión de los síntomas psicóticos, en el abandono del consumo de sustancias o en ambas cosas a la vez.

Empleamos el Modelo Transteórico (Prochaska y DiClemente, 1984), entendido como referencia sobre la que uno puede observar de determinada forma las cosas, para establecer en qué fase del proceso de cambio se encuentra el paciente en relación a la conciencia de problema en cada uno de los trastornos (mental y adictivo). Por ejemplo, un paciente puede estar en el estadio precontemplativo en cuanto a su trastorno mental (nula conciencia de problema) y, sin embargo, encontrarse en estadio de preparación en cuanto a su conducta adictiva (conciencia de problema y disposición al abandono del consumo).

Es fundamental evaluar correctamente el estadio de cambio en el que se encuentra el paciente en ambos trastornos. De ello va a depender el tipo de tratamiento motivacional que vamos a utilizar para conseguir que el paciente avance a través de las diferentes etapas de cambio, tanto hacia el abandono de su conducta adictiva como hacia la concienciación sobre su patología mental.

Se acepta ampliamente la eficacia de la entrevista motivacional tanto en el tratamiento de los pacientes psicóticos como en el de los drogodependientes. La intervención motivacional estándar suele utilizar entre una y cinco sesiones, pero desde nuestro punto de vista, en el caso de los psicóticos duales, este tipo de intervención debe ser continua a lo largo de todo el proceso terapéutico. No sólo debe emplearse al principio del proceso, puesto que el objetivo en el tratamiento de ambos trastornos (conducta adictiva y psicosis) es llegar al estadio de mantenimiento. Esto se justifica si tenemos en cuenta que, en los pacientes psicóticos, el *insight* no es una entidad unidimensional ni estática (Martínez et al., 2004). Es una entidad multidimensional en cuanto se define como la conciencia que tiene un paciente: de padecer un trastorno mental; de las repercusiones sociales que este trastorno conlleva; para atribuir correctamente sus pensamientos extraños y sus alucinaciones, así como el resto de los síntomas, a la enfermedad; y de la necesidad de tratamiento por este motivo. Por otra parte, el grado de *insight* es fluctuante en el mismo individuo dependiendo del momento en el que realicemos la evaluación. Es decir, podemos conseguir un buen nivel de *insight* con las cinco primeras entrevistas motivacionales, pero si abandonamos este tipo de tratamiento, una reevaluación a los 3 meses puede ponernos de manifiesto un menor nivel de *insight*.

La entrevista motivacional se ha aplicado en el tratamiento de la patología dual tanto en adultos (Martino et al., 2000; Barrowclough et al., 2001) como en jóvenes (Myers et al., 2001), y se ha demostrado que es especialmente eficaz en los

pacientes menos motivados para el cambio y con más dificultades para el cumplimiento terapéutico.

Entrevista motivacional	
Principios básicos	Estrategias
Expresar empatía	Preguntas abiertas y neutras
No juzgar	Escucha reflexiva
Escuchar reflexivamente	Resúmenes o recapitulaciones
Analizar la ambivalencia	Balance de decisiones
Crear discrepancia entre la conducta actual y las metas del paciente	Refuerzo de las actitudes positivas del paciente
Evitar la confrontación y la discusión	Fomento de las expresiones de automotivación hacia el cambio
Disminuir las resistencias	
Apoyar la autoeficacia para el cambio	
Promover el aprendizaje de habilidades	

## Modalidades efectivas en el tratamiento y la rehabilitación psicosocial de los pacientes duales

La elección de un tratamiento u otro va a estar determinada tanto por el paciente, su estado clínico, necesidades, capacidades y preferencias, como por los recursos disponibles.

### Psicoterapia

#### *Intervenciones individuales*

Aunque en psicoterapia individual se utilizan numerosas orientaciones teóricas, la opción ecléctico-integradora es la elegida por la mayoría de los profesionales, en un intento de lograr una integración o, al menos, la complementariedad de los distintos enfoques teóricos.

En este empeño de integración se enmarca el Modelo Transteórico del Cambio de Prochaska y DiClemente, que intenta explicar la forma en que se produce el cambio intencional del comportamiento. En la siguiente tabla se observa cuáles de los procesos de cambio propuestos por este modelo resultan más favorecidos en las principales escuelas de psicoterapia (Prochaska y Norcross, 1999).

Teoría	Procesos primarios de cambio	Técnicas representativas
Psicoanalítica	Incremento de conciencia Relieve dramático	Análisis de resistencias Asociación libre Interpretación de los sueños
Humanística/existencial	Liberación social Autoliberación	Clarificación y reflexión Empatía y calidez Libre experimentación
Gestalt/experiencial	Autoreevaluación Relieve dramático	Elección y <i>feedback</i> Confrontación Enfoque
Cognitiva	Autoreevaluación Contracondicionamiento	Educación Identificación de pensamientos irracionales Reestructuración cognitiva
Conductista	Control de estímulos Control de contingencias Contracondicionamiento	Asertividad Entrenamiento en relajación Manejo de reforzadores Entrenamiento en autocontrol

Tomado de: *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la adicción a opiáceos*. II Plan Andaluz sobre Drogas y Adicciones.

Algunos estudios han puesto de relieve los efectos negativos del psicoanálisis en los pacientes psicóticos (May et al., 1981; Gunderson et al., 1984; Mueser y Berembaum, 1990). Las orientaciones más recientes se dirigen a paliar o compensar los efectos psicológicos que produce la enfermedad, prevenir las recaídas y mejorar algunos aspectos de la interacción social de los pacientes. Se puede juzgar mejor el éxito de las terapias psicológicas en términos de cambios menores, pero clínicamente más significativos, respecto a la adaptación de las personas a la discapacidad y al manejo de sus síntomas (teoría de la vulnerabilidad) (Zubin y Spring, 1977).

En este sentido, se ha demostrado que las terapias cognitivo-conductuales son eficaces en el manejo de los síntomas psicóticos positivos resistentes al tratamiento farmacológico, como alucinaciones, delirios y otros trastornos formales del pensamiento (Yusupoff y Tarrier, 1996; Garety et al., 2000), puesto que ayudan al paciente a reetiquetar, redescibir, o incluso cambiar, las creencias sobre la naturaleza de sus experiencias psicóticas. Puesto que existen importantes diferencias individuales en cuanto a dichas experiencias, es fundamental seleccionar las estrategias particulares que se deben utilizar en cada caso. Existen múltiples modelos:

- Terapia cognitivo-conductual de la psicosis de Garety y Fowler (2000).
- Terapia cognitiva para el delirio y las alucinaciones de Chadwick et al. (1996).
- Terapia conductual de Kingdom y Turkington (1994).
- Estrategia de afrontamiento de alucinaciones de Yusupoff y Tarrier (1996).

También han resultado eficaces las intervenciones psicoeducativas. El terapeuta puede apoyarse en vídeos educativos y folletos informativos que expliquen la enfermedad mental y el consumo de sustancias, y que enfatizen la importancia de no abandonar la medicación y mantener la abstinencia. Este tipo de intervenciones deben dirigirse a dotar a los pacientes de información, apoyo y estrategias de afrontamiento, en el contexto de un modelo de enfermedad basado en la teoría de la vulnerabilidad. Un ejemplo de intervención psicoterapéutica individual basada en el modelo psicoeducativo es el propuesto por Hogarty, que ha demostrado efectos más duraderos que la terapia familiar y de apoyo en el ajuste social y en la disminución de recaídas. La denominada Terapia Personal (Hogarty et al., 1995) es un tipo de intervención que, teniendo en cuenta los déficit neuropsicológicos del paciente esquizofrénico, combina procedimientos psicoeducativos y de terapia de apoyo, entrenamiento en competencia y afrontamiento de las señales de *distrés* emocional (relajación, distracción, reevaluación cognitiva), terapia cognitivo-conductual, habilidades de comunicación, de percepción social y de resolución de problemas interpersonales, y terapia ocupacional.

### *Intervenciones grupales*

Un aspecto diferencial de los pacientes duales con respecto a otros consumidores de drogas sin psicosis es la presencia de un deterioro cognitivo en mayor o menor grado, sobre todo en los pacientes esquizofrénicos. Por este motivo, es importante matizar aquí que los grupos se deben diseñar específicamente para pacientes duales y considerando el grado de disfunción cognitiva. No serán candidatos para la terapia grupal aquellos individuos con síntomas psicóticos agudos o con conductas disruptivas.

Las psicoterapias grupales utilizan diferentes técnicas, desde tratamientos conductuales muy estructurados hasta tratamientos de apoyo poco estructurados. Los pacientes con un buen ajuste social y una recuperación moderada o total de sus funciones cognitivas podrían beneficiarse de una terapia interaccional, con el objetivo de acelerar su integración social y ocupacional a través de la conciencia de «sí mismo» y de «el otro», y del «aquí y ahora», mediante la inter-

acción con los miembros del grupo y la discusión de sus problemas personales y sus posibles soluciones.

Por el contrario, los psicóticos con más deterioro cognitivo y con peor ajuste pueden verse sobreestimulados en la confrontación interpersonal. Estos pacientes pueden beneficiarse más de un enfoque cognitivo y de modificación de conducta, más estructurado, de apoyo. A través de técnicas sencillas (refuerzos sociales y generalización a situaciones de la vida real) pueden aprender formas de comunicación, de resolución de problemas y de relaciones interpersonales.

Las terapias grupales se pueden incluir en cualquier momento a lo largo del proceso terapéutico y requieren diferentes modalidades de intervención según la fase de la enfermedad mental y el grado de discapacidad y de estabilidad clínica.

Intervenciones grupales	
Fase de la enfermedad	Objetivos
Fase aguda	Aprender nuevas formas de hacer frente a los síntomas Establecer relaciones interpersonales en un entorno controlado Desarrollar una alianza terapéutica con el equipo de tratamiento
Fase de estabilización	Reducir al mínimo el estrés del paciente Proporcionar apoyo para que la probabilidad de recaída sea mínima Potenciar la adaptación del paciente a la vida comunitaria Facilitar la reducción continuada de los síntomas y la consolidación de la remisión Facilitar información y educación sanitaria
Fase de mantenimiento	Optimizar la función social y la calidad de vida Prevenir recaídas Ofrecer un tratamiento psicosocial de apoyo cada vez más específico Reeducar respecto a habilidades sociales Proporcionar rehabilitación cognitiva Proporcionar rehabilitación laboral

Se recomienda una periodicidad semanal o quincenal de la terapia grupal, así como su continuidad a lo largo del tiempo. La periodicidad y la continuidad en el tiempo se han demostrado más significativas que el tipo de tratamiento empleado.

Roder et al. (1996) han desarrollado un programa denominado Terapia Psicológica Integrada, de aplicación grupal, compuesto por cinco subprogra-

mas orientados a la terapia de los trastornos cognitivos y de la conducta social, típicos de la esquizofrenia: diferenciación cognitiva, percepción social, comunicación verbal, habilidades sociales y resolución de problemas interpersonales. Es un programa estructurado de intervención cognitiva que considera que la disfunción social es consecuencia de unos déficit cognitivos básicos (atención y memoria) que condicionan una disfunción más compleja (formación y recuperación de conceptos). El objetivo de la intervención debe centrarse en lo más básico (déficit cognitivos básicos) para ir progresando jerárquicamente hacia lo superior. Los primeros subprogramas se centran en las funciones cognitivas básicas. Una vez que se ha logrado desarrollar éstas, el objetivo se dirige gradualmente a la adquisición de las más complejas (habilidades sociales y resolución de problemas).

### *Intervenciones familiares*

Las intervenciones familiares no son sólo necesarias, sino imprescindibles desde la primera toma de contacto con el paciente psicótico dual. En nuestro medio, la familia es el lugar natural de convivencia, por lo que ésta se convierte en un apoyo fundamental del terapeuta para conseguir la recuperación y rehabilitación del paciente. Son los familiares quienes cuidan a los pacientes, por lo que resulta esencial su colaboración para controlar los síntomas, conseguir y mantener la abstinencia, reducir las recaídas psicóticas y favorecer el cumplimiento y la adherencia de éstos al tratamiento.

Las más empleadas de las intervenciones familiares en los pacientes psicóticos son las intervenciones psicoeducativas, que incluyen el entrenamiento en la convivencia con el paciente y en el manejo de las situaciones cotidianas, tales como el manejo de síntomas, la identificación de signos de recaída, el cumplimiento de la medicación, la mejora de la comunicación, etc.

En esquizofrenia, las características fundamentales de este tipo de intervenciones con familiares están claramente especificadas en la Guía GEOPTE 2005. Consideramos que son extrapolables a la población dual:

- De forma práctica, se ofrece a los familiares una información objetiva y actualizada sobre la naturaleza y las características de ambos trastornos y sobre los tratamientos existentes, sus efectos secundarios y sus mecanismos de acción. Es importante deshacer los mitos y los estereotipos que puedan tener y fomentar la participación y la discusión.
- Se anima a los familiares a que presenten sus propias experiencias y dificultades en situaciones problemáticas (rechazo del tratamiento, señales de des-

- compensación, consumo de sustancias, agresividad, etc.) y se realiza un entrenamiento en habilidades para el manejo de la enfermedad.
- Mediante técnicas de habilidades de comunicación y conversación (modelado y *feed-back*) se entrenan estilos de comunicación positiva: escucha activa, utilización de mensajes claros y sencillos, evitación de descalificaciones y comentarios negativos hacia las conductas y actitudes del paciente, etc.
  - Se deben reforzar y mejorar las actitudes de afrontamiento ante los sentimientos de estigma, desmoralización y aislamiento a los que se enfrentan a menudo las familias que conviven con personas que sufren estos trastornos. Aunque para estos fines resulta útil el fomento del contacto con otros familiares que sufran los mismos problemas, no consideramos adecuado la realización de terapias grupales en las primeras fases del tratamiento, por la sobrecarga de estrés emocional que puede suponer para las familias en interacción.
  - Es imprescindible establecer un marco terapéutico estable, comprometido y empático, que posibilite una mayor confianza en los profesionales para favorecer la cooperación y corresponsabilización de los familiares en el tratamiento.
  - Se favorecerá el acceso a otros servicios más específicos en caso de que las familias se sientan desbordadas o incapaces de afrontar la situación y soliciten ayuda más intensiva.

Se han desarrollado distintos modelos de intervención familiar en la esquizofrenia que consideramos podrían resultar eficaces también en patología dual. Entre ellos destacan los siguientes:

- Modelo de intervención sociofamiliar de Leff y Vaughn (1985).
- Modelo psicoeducativo de Anderson (1986).
- Intervenciones cognitivo-conductuales de Tarrier (1995).
- Modelo uni y multifamiliar de Fallon (1985).
- Modelo de McFarlane (1995).

Todos estos programas tienen elementos comunes. De hecho, todas las intervenciones combinan la información acerca de los trastornos con algún tipo de tratamiento de resolución de problemas más o menos estructurado y con el apoyo que proporciona el propio medio terapéutico. No obstante, varían mucho y tienen diferentes formatos: unos incluyen al paciente y a la familia como una unidad familiar, mientras que otros están destinados a grupos de familiares. Sin embargo, no se ha demostrado todavía la superioridad de una modalidad terapéutica sobre otra. Conviene señalar que aquellas modalidades donde el paciente está presente deben posponerse hasta que el paciente esté en



condiciones de procesar información, a fin de evitar sesiones familiares estresantes en las que el enfermo pueda verse estimulado en exceso. Por otro lado, las revisiones sistemáticas permiten concluir que los programas educativos breves tienen un efecto significativo pero limitado sobre las actitudes de los familiares, y que su beneficio general es muy escaso.

### Grupos de autoayuda

Los grupos de autoayuda clásicos (no profesionales y no directivos) basados en la técnica de los doce pasos (Alcohólicos Anónimos, Narcóticos Anónimos, Cocaína Anónimos, etc.) no resultan adecuados para los psicóticos duales por su estilo de confrontación. Además, su enfoque moralista no facilita la adecuada cumplimentación del tratamiento farmacológico, tan necesario en estos pacientes. Por otro lado, se fomentan las interacciones interpersonales fuera del contexto grupal, lo que tampoco sería adecuado en el caso de los psicóticos duales, donde las relaciones con iguales deben realizarse, al menos en las primeras fases del tratamiento, en un entorno controlado.

En los pacientes psicóticos se han utilizado los grupos de autoayuda con una metodología educativa que integra elementos cognitivos. Sin embargo, su eficacia no ha quedado establecida.

Algunos de estos grupos pueden ser útiles para los familiares cuando el objetivo sea el incremento de la calidad de los servicios prestados, la información y orientación práctica para el manejo del paciente en casa y el asesoramiento en recursos, sobre todo sociales.

## Conclusiones

A lo largo de este capítulo hemos visto que en los centros ambulatorios tradicionales, ya sean de drogodependencias o de salud mental, se puede llegar a realizar un tratamiento eficaz de los psicóticos duales con un equipo interdisciplinar básico (médico psiquiatra, psicólogo, trabajador social y diplomado en enfermería). Sin embargo, esto será inviable si los profesionales implicados no cuentan con una adecuada formación en ambos trastornos y no han unificado sus criterios para la puesta en marcha de un protocolo específico de actuación. Este protocolo debe incorporar:

- Un tratamiento biopsicosocial estructurado que facilite una orientación diagnóstica y un manejo terapéutico lo más temprano posible.

- Intervenciones motivacionales que fomenten la responsabilidad del paciente en su tratamiento, mediante el establecimiento de una sólida alianza terapéutica, tanto con el paciente como con sus familiares.
- Un tratamiento con unos objetivos flexibles y una duración sin determinar, de forma que sea posible una reevaluación y un seguimiento personalizado, dadas las diferencias en cuanto al estadio evolutivo de los trastornos (según el Modelo Transteórico de Cambio) y el posible deterioro cognitivo de cada paciente.
- La posibilidad de tratamientos grupales entre iguales. Se debe descartar el trabajo conjunto con pacientes con otro tipo de patologías.

Por otro lado, no se debe olvidar que, a lo largo de su evolución, los pacientes psicóticos, consumidores de drogas o no, pueden precisar tratamiento en diferentes ámbitos asistenciales. Este tratamiento siempre se debe realizar en el contexto menos restrictivo posible, en el que sea probable una situación segura y que permita aplicar un tratamiento eficaz.

Los diferentes dispositivos asistenciales disponibles en la actualidad (centros ambulatorios, hospitales, hospitales de día, centros de día, comunidades terapéuticas y servicios de apoyo social), adaptados a las necesidades y características peculiares de estos pacientes, podrían atender a los psicóticos duales en los diferentes momentos de su evolución. No cabe duda de que todas estas alternativas asistenciales tradicionales requieren ser reformuladas si se pretende una adecuada atención. Se precisan recursos humanos y materiales específicos que den una respuesta eficaz a este problema que, si bien ha existido siempre, en los últimos años se está acrecentando enormemente.

Por último, queremos hacerles partícipes de unas cuestiones: ¿Por qué no damos respuesta a la problemática de los psicóticos duales?, ¿no suponen un coste elevado sus reingresos hospitalarios?, ¿no ocupan actualmente un lugar en nuestro sistema de salud?, ¿sus conductas disruptivas y violentas no tienen consecuencias en la comunidad?, ¿no producen marginación social?, ¿la carga emocional y la inestabilidad familiar no son importantes?, ¿el riesgo de suicidio y de criminalidad en el paciente no son preocupantes?

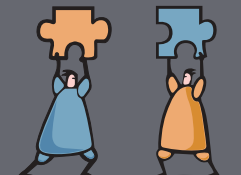
## Bibliografía

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV-TR. Barcelona: Masson; 2002.

- Anderson CM, Reiss DJ, Hogarty GE. Schizophrenia and the family. A practitioner's guide to psychoeducation and management. New York: Guilford Press; 1986.
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, 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;158:1706-13.
- Bousoño M. Grupo GEOPTE. Guía GEOPTE. Madrid: Lilly, S.A.; 2005.
- Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry*. 2001;158:163-75.
- Chadwick P, Birchwood M, Trower P. Cognitive therapy for delusions, voices and paranoia. Chichester (UK): Wiley; 1996.
- Drake RE, Mueser KT, Clark RE, Wallack MA. The course, treatment and outcome of substance disorders in persons with severe mental illness. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1996;66(1):42-51.
- Fallon IR, Razani HB, Gilderman AM, Simson GM. Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia: Clinical outcome of a two-years longitudinal study. *Arch Gen Psychiat*. 1985;147:156-63.
- Fridell M, Nilson M. Comorbilidad: el consumo de drogas y los trastornos mentales. Drogas en el punto de mira. Lisboa: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías; 2004.
- Garety TA, Fowler D, Kuipers E. Cognitive-behavioural therapy for medication-resistant symptoms. *Schizophr Bull*. 2000;26:73-86.
- Gunderson JG, Frank AF, Katz HM, Vannicelli ML, Rosch JP, Knapp PH. Effects of psychotherapy in schizophrenia II: Comparative outcome of two forms of treatment. *Schizophr Bull*. 1984;10:564-98.
- Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, DiBarry AL, Cooley S, Flesher S, et al. Personal therapy: A disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(3):379-93.
- Kingdom DG, Turkington D. Cognitive behavioural therapy of schizophrenia. Hove (UK): Erlbaum; 1994.
- Leff J, Vaughn C. Expressed emotion in families: Its significance for mental illness. New York: Guildford Press; 1985.
- Martínez R, Moreno B, Soriano MF. Falta de insight en la esquizofrenia. *Cuad Psiquiatr Comunitaria*. 2004;4(2):146-58.
- Martino S, Carrol KM, O'Malley SS, Rousanville BJ. Motivational interviewing with psychiatrically ill substance abusing patients. *Am J Addictions*. 2000;9(1):88-91.
- May PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. Schizophrenia: a follow-up study of result of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:776-84.
- McFarlane WR, Lukens L, Link B, Dushay R, Deakins SA, Newmark M, et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52: 679-87.
- McGorry C, Elkins K. Psychosocial interventions in mental health disorders: developing evidence-based practice. *Curr Opin Psychiatry*. 1997;10:173-7.

- Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:706-12.
- Myers MG, Brown SA, Tate S, Abrantes A, Tomlinson K. Toward brief interventions for adolescents with substance abuse and comorbid psychiatric problems. En: Monti PM, Colby SM, O'Leary TA, editores. *Adolescents, alcohol and substance abuse: reaching teens through brief interventions*. New York: Guilford Press; 2001.
- Mueser KT, Berenbaum H. Psychodynamic treatment of schizophrenia: is there a future? *Psychol Med*. 1990;20:253-62.
- Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153:607-17.
- Prochaska JO, DiClemente CC. *The transtheoretical approach: Crossing the traditional boundaries of therapy*. Homewood, Illinois: Dorsey Press; 1984.
- Prochaska JO, Norcross JC. *Systems of psychotherapy: a transtheoretical analysis*. Pacific Grove, California: Brooks/Cole; 1999.
- Regier DA, Framer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
- Roder V, Brenner HD, Hodel B, Kienzle N. *Terapia integrada de la esquizofrenia*. Barcelona: Ariel Psiquiatría; 1996.
- Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J, editores. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
- San L, coordinador. *Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso en Patología Dual*. Barcelona: Ars Médica; 2004.
- Sociedad Española de Psiquiatría. *Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia*. Zaragoza; 1998.
- Tarrier N, Barrowclough C. Family intervention in schizophrenia and their long-term outcomes. *Int J Ment Health*. 1995;42:887-96.
- Yusupoff L, Tarrier N. Coping strategy enhancement for persistent hallucination and delusions. En: Haddock G, Slade PD, editores. *Cognitive behavioural interventions with psychotic disorders*. London: Routledge; 1996.
- Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977;86:103-26.





Asociación Española  
de Patología Dual

ISBN: 978-84-7429-314-2



9 788474 293142

Con la colaboración de



JANSSEN-CILAG