



Comité Científico de la SEPD

Director **Néstor Szerman**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Ignacio Basurte

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

José Martínez-Raga

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Carlos Roncero

Hospital Universitari Vall d'Hebron-
ASPB. Barcelona

Pablo Vega

Instituto de Adicciones. Madrid

Miguel Casas

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona

Top en patología dual



Editorial

El Comité Científico de la SEPD se congratula de poder editar este segundo número de nuestra publicación, **TOP en Patología Dual**, que presenta al público de habla española los artículos más recientes, y sobre todo de mayor impacto clínico, comentados de forma crítica y didáctica.

Como podrá apreciar el lector, hemos quitado el número cinco del título de esta publicación, que podía inducir a confusión y sobre todo por la vocación de poder transformar, en tiempos mejores, esta revista de comentarios críticos en un auténtico «*journal*» científico en español sobre patología dual.

Otro aspecto importante es que ofrecemos este medio para que todos los socios de la SEPD puedan enviarnos sus artículos y comentarios para ser valorados y eventualmente publicados en **TOP en Patología Dual**.

Este segundo número presenta cinco artículos fundamentales y de gran impacto clínico, desde la conceptualización y las bases biológicas de la patología dual, a la clínica y el tratamiento.

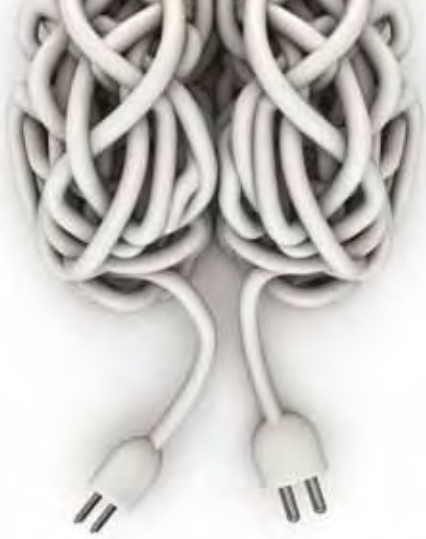
El primero de ellos, firmado por todo el Comité Científico, trata sobre el cambio de paradigma en la consideración de la conducta adictiva, continuando con otro sobre las bases neurobiológicas estructurales, dos artículos clínicos sobre la relación ansiedad y TDAH con

la patología dual, para finalizar con uno de orientación terapéutica.

Queremos volver a agradecer el soporte económico de **Brainpharma** de **Grupo Ferrer**, quien hace posible, en tiempos difíciles, que este medio pueda llegar a todos los clínicos y profesionales interesados en la actualización en patología dual.

Néstor Szerman

Presidente de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)



Vulnerabilidad individual a la adicción. ¿Es adicto quien quiere o a quien le toca? ¿Son las drogas adictivas?

Top 1

Néstor Szerman

Programa Patología Dual. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Comité Científico de la SEPD

Ignacio Basurte

Programa Trastornos de la Conducta Alimentaria. Programa Patología Dual. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Comité Científico de la SEPD

José Martínez-Raga

Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia
Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Universidad de Valencia.
Comité Científico de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)

Carlos Roncero

Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona. Coordinador Ambulatorio de Drogodependencias. CAS Vall d'Hebron. Servicio de Psiquiatría Hospital Universitari Vall d'Hebron
Comité Científico de la SEPD

Pablo Vega

Instituto de Adicciones. Madrid-Salud
Comité Científico de la SEPD

Miguel Casas

Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Catedrático de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona
Comité Científico de la SEPD

Introducción

Los avances científicos en el campo de la adicción han descreditado para siempre la noción de que la adicción refleja una falla del carácter bajo control voluntario, mientras que ha demostrado fehacientemente que es una enfermedad del cerebro (Baler y Volkow, 2011).

La investigación clínica y epidemiológica ha demostrado ampliamente que la inmensa mayoría de los suje-

tos que experimentan o consumen sustancias (drogas) no desarrollan dependencia.

Esta observación, que nosotros venimos sosteniendo hace tiempo, es recogida en este interesante artículo de revisión publicado por dos colegas de Burdeos, muy conocidos en los ámbitos científicos por sus publicaciones en revistas de alto impacto de Estados Unidos.

Paradigmas en la investigación en adicciones

La investigación, desde diversas disciplinas, ha intentado conceptualizar la vulnerabilidad a ser adicto a sustancias por medio de dos paradigmas básicos:

El modelo clásico, llamado «centrado en las drogas» o modelo de exposición, donde las sustancias inducen cambios neuronales (neuroplasticidad) que dan lugar a una vulnerabilidad adquirida para lle-

gar a ser adicto. En esta perspectiva, la adicción es un trastorno iatrogénico, neurotóxico, donde se estudian las propiedades farmacológicas de las sustancias psicoactivas y su acción sobre la plasticidad cerebral. Este paradigma, sostenido ampliamente, es predominante en las experiencias con animales, donde éstos se estudian en función del tipo o cantidad de la sustancia administrada. La fuerza de este paradigma «centrado en la droga» es su capacidad para elucidar los cambios neurobiológicos que ayudan a entender la transición desde el uso inicial hasta la conducta compul-

Swendsen J, Le Moal M. Individual vulnerability to addiction. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1216:73-85.

siva con pérdida de control. Una importante limitación es que valora las diferencias individuales en el inicio de la adicción sólo como un artefacto o un error en el protocolo de investigación. Se ignoran, por tanto, los estudios epidemiológicos que señalan diferencias de género, edad, niveles de educación, ingresos y otras variables sociodemográficas, como los estudios clínicos que hacen referencia a la *patología dual* y los estudios genéticos y biológicos, que demuestran las diferencias individuales.

|| El modelo «centrado en el individuo», donde los diferentes factores, clínicos, genéticos y biológicos, juntos o de forma individual, contribuyen a rasgos o estados psicobiológicos que hacen a un sujeto más vulnerable a desarrollar una adicción, que recoge la denominada *patología dual*. En este modelo, la adicción es un trastorno de conducta, que ocurre en un fenotipo vulnerable, en el cual un estado intrínseco predispone a la neuroplasticidad a que dan lugar las sustancias psicoactivas, mal llamadas drogas o peor aún, tóxicos. Mientras que este modelo «centrado en el sujeto» es algo estándar en la investigación epidemiológica y clínica, la caracterización de estas vulnerabilidades en el ámbito de los laboratorios es aún muy reciente. Desde hace ya tiempo existen estudios animales que recogen las grandes diferencias individuales observadas en el desarrollo de autoadministración de estimulantes (Deroche-Gamonet et al., 2004), en los que se observa resiliencia (en ratas) a transformarse en adictas, lo que sólo se consigue con el 17% de la muestra. Y también diferencias según rasgos como reactividad a búsqueda de novedades (Piazza et al. 1989), ambos estudios publicados en *Science*, y otros estudios más recientes que van señalando la misma dirección. Estos ejemplos ilustran el creciente interés en integrar el paradigma «centrado en el individuo» en las neurociencias básicas, en el camino de conseguir un paralelismo más cercano a la investigación en seres humanos.

Los autores hacen referencia a que esta vulnerabilidad a ser adictos puede ser conceptualizada en tres niveles:

1. El nivel más amplio de vulnerabilidad individual es el que involucra *factores sociodemográficos*, que incluye variables que caracterizan a la población en su conjunto, como localización geográfica y cultura, o variables que caracterizan a los individuos dentro de una población dada, como edad, sexo, etnia, educación, etc.

En el primer caso, se han estudiado poblaciones que migran, por ejemplo, desde Latinoamérica a Estados Unidos, que tienen poco riesgo en sus países de origen y éste aumenta entre los inmigrantes, sobre todo de segunda generación; no se puede elucidar si sólo son factores de «aculturación» o existen factores de *patología familiar* subyacente. Es evidente que la cultura tiene un papel en la vulnerabilidad o la resiliencia, sobre todo al consumo, uso y abuso, aunque no está tan claro que a la adicción.

Entre otros factores, cabe señalar la edad, ya que los trastornos por uso de sustancias (TUS) se incrementan desde los 13 (3,7% de prevalencia) hasta los 18 años (22,3% de prevalencia) y que el comienzo precoz es un predictor de TUS a lo largo del ciclo vital (Pitkanen et al., 2005). La adolescencia es un factor de vulnerabilidad por todos conocido, en el cual las características conductuales de este periodo de la vida, con inestabilidad afectiva y funciones ejecutivas en proceso de maduración, que se correlacionan con un córtex prefrontal y un sistema límbico con diferencias en mielinización, plasticidad neuronal y reorganización estructural, convierten este periodo vital en un factor de riesgo por sí mismo. En este momento hay que mencionar la hipótesis de la teoría de que el uso de sustancias legales en la adolescencia es la «puerta de entrada» a la progresión para el consumo de drogas ilegales y la adicción, lo que no se puede sostener desde la investigación, ya que sólo una pequeña proporción de jóvenes progresa en esta dirección.

El género o sexo presenta diferencias bien establecidas, pero más en el consumo de sustancias (mayor para varones) que en la progresión al abuso o adicción, en el cual las mujeres presentan gran vulnerabilidad por razones biológicas (mayor sensibilidad al estrés y trauma que los varones, en el cual los estrógenos son fundamentales y de su nivel del ciclo depende la dopamina del córtex cerebral) (Dreher et al., 2007).

2. Los autores señalan el segundo *factor de vulnerabilidad basado en la patología dual*, donde los estudios epidemiológicos de estas últimas décadas señalan la elevada comorbilidad de un TUS con trastornos afectivos, de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. Las explicaciones van desde el modelo causal al modelo de factores etiológicos compartidos. El causal incluye la teoría de la automedicación, tantos años defendida por Miguel Casas y nosotros mismos, que sigue teniendo una «rabiosa» actualidad. Los modelos etiológicos compartidos, no contrapuestos al anterior, hacen referencia a vulnerabilidad genética compartida.

Sin embargo, el examen de estas explicaciones ha sido ocultado por diferentes barreras metodológicas, como los estudios epidemiológicos retrospectivos, mientras que los estudios prospectivos apoyan que la mayoría de los otros trastornos psiquiátricos son previos al TUS (Grant et al., 2009).

Otra barrera que los autores destacan es la incapacidad de los estudios estándar, incluso los longitudinales, en poder probar los mecanismos causales subyacentes, y uno de los motivos es que muchas formas de TUS se caracterizan por un «ciclo vital corto» en relación con el periodo de tiempo en el cual un factor de vulnerabilidad o de riesgo psicopatológico puede influenciar la gravedad de los síntomas de la adicción. La automedicación es un ejemplo de este obstáculo, que en ocasiones sólo se puede valorar en cortos periodos de tiempo.

Otro factor que también venimos señalando hace tiempo y en el que los autores inciden es el papel de los factores específicos de perso-

nalidad, de rasgos y aspectos temperamentales que constituyen un factor de vulnerabilidad a la adicción, a sustancias o comportamientos (Volkow et al., 2011).

También experiencias traumáticas prenatales y sobre todo experiencias infantiles adversas, incluyendo abuso físico/sexual, constituyen factores importantes de vulnerabilidad para adicciones y otros trastornos mentales, como se demuestra en estudios humanos y animales; sin olvidar que experiencias sociales adversas contribuyen a esta vulnerabilidad.

3. Vulnerabilidad genética y biológica.

Este tercer nivel de vulnerabilidad, definido por los autores como diferente del anterior, pero que puede considerarse integrado en los anteriores y, sobre todo, en el de la patología dual. Las influencias genéticas a sufrir una adicción y otros trastornos mentales constituyen un factor de vulnerabilidad, pero no pueden ser atribuidos a la simple relación de gen-efecto. Se ha demostrado ampliamente que la compleja variabilidad genética puede afectar a la predisposición a adicciones y otros trastornos psicopatológicos (no sólo para adicciones), subyacer a alteraciones fisiológicas y a rasgos de personalidad, como emocionalidad negativa, impulsividad, reactividad al estrés, etc. Sólo hay

modestas evidencias para afirmar que factores genéticos incrementan el riesgo aislado de sufrir un TUS. En teoría, las adicciones pueden ser prevenidas por factores legales (prohibiciones legales), creencias religiosas o elecciones individuales y los diferentes trastornos psicopatológicos pueden ser decisivos para el inicio de la conducta adictiva.

En los últimos recientes años, el advenimiento de la epigenética, que incorpora los cambios medioambientales (experiencias infantiles adversas, consumo de sustancias, etc.) como modificadores genéticos y como factores que van generando predisposición a presentar diferentes fenotipos psicopatológicos, patología dual en este caso, y que pueden ser heredables ellos mismos.

Estos insultos medioambientales pueden ser ampliados a maltrato social, pobreza, niveles socioeconómicos muy bajos durante la infancia que podrían producir alteraciones biológicas en el sistema del estrés (la transcripción de la respuesta de los glucocorticoides, etc.) y también positivizar marcadores de inflamación. Como refieren los autores, vemos cómo el mundo social entra en el cuerpo para modificar costumbres vitales, pero también para modificar los sistemas biológicos.

Conclusiones

El principal objeto de este artículo es recordar los cambios de paradigmas para pensar y abordar las adicciones y la patología dual en esta segunda mitad del siglo XXI. Desde el modelo centrado en las drogas, imperante durante las últimas décadas, hasta el modelo centrado en el individuo y la patología dual.

Al mismo tiempo el artículo resume los niveles de vulnerabilidad in-

dividual que subyacen a la posibilidad y predisposición a presentar estos trastornos mentales, afirmando el modelo biopsicosocial. Refieren los autores que los progresos futuros en el desarrollo de las neurociencias dependen de la integración de las diferencias individuales, que permitirán identificar objetivos claros para el desarrollo de estrategias de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Baler RD, Volkow ND. Addiction as a systems failure: focus on adolescence and smoking. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(4):329-39.
- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behaviour in the rat. *Science.* 2004;305(5686):1014-7.
- Dreher JC, Schmidt PJ, Kohn P, et al. Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:2465-70.
- Grant BF, Goldstein S, Chou P, et al. Sociodemographic and psychopathologic predictors of first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol Psychiatry.* 2009;14(11):1051-66.
- Piazza PV, Deminière JM, Le Moal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science.* 1989;245(4925):1511-3.
- Pitkanen T, Lyyra AL, Pulkkinen L. Age of onset of drinking and the use of alcohol in adulthood: a follow-up study from age 8-42 for females and males. *Addiction.* 2005;100:652-61.
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Positive emotionality is associated with baseline metabolism in orbitofrontal cortex and in regions of the default network. *Mol Psychiatry.* 2011;16(8):818-25.

Hacia una base neurobiológica estructural de la patología dual

Este mes comentaremos un artículo reciente en el que se aborda uno de los temas más preocupantes para la Salud Pública, que es la relación entre nuestros jóvenes, el consumo de sustancias y/o la patología dual.

Su título hace referencia a la *desregulación psicológica*, concepto que explicaremos más adelante y a la *desorganización en la sustancia blanca cerebral* en los adolescentes que presentan trastorno por abuso de sustancias (TUS).

En el artículo, además del objeto del estudio, esto es, los jóvenes y el consumo de drogas, es fascinante ver cómo avanzan las técnicas de neuroimagen, mostrándonos la aplicación del *diffusion tensor imaging (DTI)*.

Basado en la resonancia magnética, esta técnica de neuroimagen permite

ver el sentido de las fibras de axones de la materia blanca cerebral, facultando así la producción de un mapa de conexiones o *conectoma*.

Dentro de un axón, el agua difunde bien en el sentido del axón, pero lo hace mal contra las paredes mielinizadas. Con la resonancia magnética podemos conocer cómo difunde el agua y, por lo tanto, el sentido del axón. La materia blanca está compuesta por fibras de millones de axones que conectan las distintas partes del cerebro. Dado que el nivel de conectividad es uno de los grandes temas desconocidos del cerebro, el conectoma es un paso vital para conocer su estructura y comportamiento.

Los conceptos clave de este artículo son la *desregulación psicológica* y las *alteraciones en la sustancia blanca cerebral*.



Top 2

Juncal Sevilla Vicente

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Ignacio Basurte Villamor

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Clark DB, Chung T, Thatcher DL, Pajtek S, Long EC. Psychological dysregulation, white matter disorganization and substance use disorders in adolescence. *Addiction*. 2011;107(1):206-14.

Desregulación psicológica

Término que hace referencia a las deficiencias en la función cognitiva, en la inhibición conductual y en la regulación emocional, que constituye una característica sinónima de la función ejecutiva, ampliamente definida y la desregulación neuroconductual.

Algunos trastornos mentales, incluyendo el trastorno disruptivo de la con-

ducta y la depresión mayor, se considera que pueden ser una manifestación clínica de esta desregulación psicológica. El trastorno depresivo y el trastorno disruptivo de conducta tienden a agruparse en adolescentes con TUS, y es una patología dual prevalente en esta población.

Se han encontrado los constructos dimensionales que representan pro-

blemas de conducta, de atención y de estado de ánimo, para proporcionar representaciones válidas psicométricamente de la desregulación psicoló-

gica que presentan los adolescentes con TUS.

Los resultados de estas escalas en los jóvenes con TUS han mostrado

resultados significativos en comparación con la población adolescente de referencia.

Alteraciones en la sustancia blanca cerebral

De acuerdo con el *modelo de inmadurez en el neurodesarrollo, el fenotipo de la desregulación psicológica refleja retrasos o déficits en la neuromaduración que precede y contribuye al TUS.*

La corteza prefrontal tiene un importante papel en la regulación psicológica durante la adolescencia, y su interacción con otras zonas funcionalmente especializadas de la sustancia blanca es crítica en la integración de las funciones cerebrales.

Los tractos de la sustancia blanca que se proyectan a la corteza prefrontal se continúan desarrollando durante la adolescencia. La corteza prefrontal está conectada con la zona parietal por los fascículos longitudinales superiores para formar la zona frontoparietal de trabajo. La maduración de esta zona frontoparietal se ha considerado crítica para una óptima regulación psicológica. La inmadurez de esta zona durante la adolescencia puede contribuir a la desinhibición y las conductas de alto riesgo, incluyendo el TUS.

Pues bien, en anteriores estudios no se había estudiado la desregulación psicológica en relación con la desorganización de la sustancia blanca en las áreas cerebrales de interés en TUS.

La novedad que presenta este artículo es la relación que busca establecer entre estos dos conceptos en los jóvenes que presentan TUS. Existe una base estructural común tanto para el consumo de sustancias como para la desregulación psicológica en forma de trastornos depresivos, disruptivos, etc., disponiendo de fundamentos que avalan una base estructural cerebral común para lo que consideramos patología dual.

De acuerdo con los modelos de los efectos de las sustancias, el TUS altera la sustancia blanca. Se han documentado pérdidas de volumen en adultos con TUS y también volúmenes menores en la corteza prefrontal en adolescentes con TUS.

En cualquier caso, los volúmenes de las regiones cerebrales no han mostrado una relación consistente con la desregulación psicológica y consumo de sustancias.

Comparada con el volumen de la sustancia blanca, la microestructura de esta sustancia, determinada por imagen de difusión, puede tener más sensibilidad para detectar los efectos del TUS.

La DTI cuantifica la difusión del agua en la sustancia blanca, lo cual refleja la organización axonal, así como también el calibre axonal de las fibras de mielina.

La anisotropía fraccionada (FA) es un indicador calculado utilizando diversas variables que comprenden unos índices más específicos, incluyendo la difusión axial (difusión a lo largo del axón).

Los investigadores plantearon las tres hipótesis siguientes:

- || La desregulación psicológica será mayor en adolescentes con consumo de sustancias en comparación con controles.
- || La FA en la corteza prefrontal y las vías de la sustancia blanca parietal, indicador de la madurez de la sustancia blanca en la zona de trabajo frontoparietal, será menor en adolescentes con TUS.
- || La FA de la corteza prefrontal y parietal se correlacionará de forma inversamente proporcional con la desregulación psicológica.

Se estudiaron a 55 adolescentes con TUS, de edades comprendidas entre 14 y 19 años. Los controles fueron 20 adolescentes sin TUS.

La desregulación psicológica fue medida con la puntuación BRIEF-SR (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Self-Report Version score).

Los resultados obtenidos en el estudio fueron, básicamente, que los adolescentes con TUS mostraron un nivel más elevado de desregulación psicológica medida por la puntuación BRIEF-SR y síntomas psicopatológicos.

Los adolescentes con TUS, comparados con los controles, mostraron una desorganización de la sustancia blanca prefrontal y parietal. Como los grupos de TUS, los controles no mostraron resultados estadísticamente significativos en el volumen de la sustancia blanca de las *áreas cerebrales de interés*. Estos resultados vienen a corroborar los estudios previos, sugiriendo que los índices obtenidos mediante DTI muestran indicadores más sensibles de los efectos cerebrales del consumo de sustancias.

De forma consistente con el modelo de la inmadurez del neurodesarrollo, los resultados obtenidos pueden ser interpretados como indicadores de la inmadurez de la sustancia blanca de la corteza prefrontal y parietal y predictores de la desregulación psicológica, la cual, a su vez, puede predecir los síntomas relacionados con el consumo de cannabis. *Esto permite predecir, en función de la fase del neurodesarrollo, el potencial riesgo que supondrá el consumo de sustancias para el desarrollo de una patología dual.*

Los resultados también fueron consistentes con el modelo de efectos de las sustancias, esto es, los síntomas relacionados con el consumo de cannabis pueden predecir la desorganización de la sustancia blanca y ésta, a su vez, la desregulación psicológica. Se ha visto que la corteza prefrontal presenta una gran densidad de receptores cannabinoides y puede ser especialmente susceptible a los efectos del cannabis. *Existirá una vulnerabilidad individual que hará especialmente sensible el consumo de sustancias para el desarrollo de una patología dual, que tendrá relación fundamentalmente con una base estructural cerebral común.*

En resumen, este artículo avala, con una rigurosa investigación, lo que todos los profesionales sabemos o intuimos de una manera u otra: que los adolescentes que consumen drogas presentan además otros trastornos asociados o patología dual, además de alteraciones conductuales, cognitivas y afectivas.

Asimismo, evidencia el daño cerebral que estas sustancias generan en los cerebros aún en desarrollo, estableciéndose una retroalimentación entre este consumo, las alteraciones estructurales cerebrales y otros trastornos mentales, lo que conocemos como patología dual.

BIBLIOGRAFÍA

- Bava S, Jacobus J, Mahmood O, Yang TT, Tapert SF. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain Cogn.* 2010;72:347-54.
- Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation and adolescent brain development. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:375-85.
- Qiu D, Tan L, Zhou K, Khong P. Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *Neuroimage.* 2008;41:223-32.
- Vanyukov MM, Kirisci L, Tarter RE, Ridénour TA, Reynolds MD, Maher B, et al. Measurement of the risk for substance use disorders: phenotypic and genetic analysis of an index of common liability. *Behav Genet.* 2009;39: 233-44.



Top 3

Trastornos por déficit de atención e hiperactividad en pacientes con trastornos por uso de sustancias. La droga de abuso sí que importa

¿Qué relevancia tiene este artículo en el abordaje de los pacientes con trastorno adictivo y patología dual?

José Martínez-Raga

Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Universidad de Valencia. Comité Científico de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)

Van Emmerik-Van Oortmersen K, Van de Glind G, Van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, Schoevers RA. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 122(1-2):11-9.

Está ampliamente documentada y es bien conocida la importante interrelación entre los trastornos por uso de sustancias (TUS) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Wilens y Morrison, 2011). Sin embargo, mientras se estima que la prevalencia del TDAH en población general es aproximadamente del 5% en niños y adolescentes y del 4% en adultos, en muestras de pacientes con TUS la prevalencia varía entre el 2 y el 83%. No está claro si diferencias en el tipo de sustancia de abuso, en la evaluación del TDAH o en el TUS por el solapamiento de síntomas, o en otras características de las muestras, permiten explicar las diferencias en las estimaciones de las prevalencias de TDAH en pacientes con TUS. Es esencial identificar y diagnosticar correctamente los

síntomas del trastorno adictivo y del TDAH en pacientes con patología dual para poder desarrollar intervenciones y programas terapéuticos efectivos para estas poblaciones de pacientes. Por ello, el presente estudio pretende establecer la mejor estimación de la prevalencia de TDAH comórbido en adolescentes y adultos con un diagnóstico principal de TUS (exceptuando el tabaquismo), mediante metaanálisis y análisis de metarregresión a partir de los datos provenientes de un total de 29 estudios de suficiente calidad, con un total de 6.689 casos, en los que se reflejaba el diagnóstico de TDAH y de TUS, y ajustados además a las diferencias entre los diversos estudios en las características de las muestras, en la sustancia principal de abuso o en el proceso de evaluación.

Antecedentes del tema.

La relación entre el TDAH y los TUS

El TDAH es factor de riesgo para el desarrollo de un TUS, ya sea de forma independiente (Charach et al., 2011; Lee et al., 2011), o ya sea mediado o agravado por la coexistencia de un trastorno de conducta (Torok et al., 2012). Los

pacientes con TDAH y patología dual presentan una menor retención en el tratamiento, así como una peor evolución, con mayor cronicidad y tasas más bajas de remisión del trastorno adictivo, los programas de tratamiento para adicciones, así como

con tasas más bajas de remisión y mayor cronicidad del TUS. Además, los pacientes con TDAH muestran un inicio más temprano en el consumo de sustancias, tasas más elevadas de policonsumo y otras comorbilidades psiquiátricas.

Características y resultados del estudio

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en MEDLINE, PsycINFO y Embase se detectaron un total de 68 artículos potencialmente aptos para la selección, 39 de los cuales fueron excluidos por diversos motivos, por lo que quedaron los 29 estudios incluidos en el metaanálisis, con un total de 6.689 sujetos (4.054 adolescentes y 2.635 adultos) provenientes de 6 países. En relación con la droga principal, en 5 de los estudios era el alcohol, en 6 la cocaína, en 3 los opiáceos, en otro el cannabis y los 14 estudios restantes incluían a personas con varios TUS. La prevalencia de TDAH en los estudios incluidos en el metaanálisis osciló entre el 8 y el 44,3% en muestras de adolescentes y entre el 9,9 y el 54,1% en muestras de adultos.

RESULTADOS DEL METAANÁLISIS

Los datos sobre la prevalencia de TDAH en los 29 estudios fueron agrupados, dan-

do lugar a una estimación de prevalencia de 23,1% (intervalo de confianza [IC] 19,4-27,2%), siendo la prevalencia global de TDAH del 25,3% en adolescentes (IC 20,0-31,4%, $I^2 = 93,2\%$), y del 21,0% (IC 15,9-27,2%, $I^2 = 91,3\%$) en adultos. La prevalencia global del TDAH en estos estudios fue de 22,6% (IC 17,2-29,1%, $I^2 = 90,0\%$), muy similar a la estimación global de todos los estudios.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE METARREGRESIÓN

Se realizaron una serie de análisis de metarregresión para evaluar el efecto de la edad y el sexo de los pacientes, la droga principal, el ámbito del estudio, la duración de la abstinencia, la procedencia étnica y el proceso de evaluación utilizado en la detección del TDAH. Tras la realización de diversos análisis, únicamente se mantuvieron tres variables estadísticamente significativas en el modelo de regresión:

- || La valoración del TDAH mediante el *Diagnostic Interview for Children and Adolescents* (DICA).
- || La valoración del TDAH mediante el *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS-L).
- || La cocaína como droga principal de abuso.

Mientras que con los dos instrumentos de evaluación las tasas de TDAH comórbido eran más elevadas que con otros instrumentos de evaluación, la existencia de un trastorno por uso de cocaína como droga principal se asociaba con una tasa más baja de TDAH que con otras drogas de abuso.

Estas tres variables conjuntamente permitían explicar el 38,0% del total de la varianza entre los estudios, de modo que, tras ajustar por estas tres variables, la prevalencia global del TDAH continuaba siendo del 23,1%, además el IC se estrechó hasta un 19,9-26,7%.

Conclusiones

Por lo tanto, los resultados del presente estudio muestran que el TDAH está presente en aproximadamente el 23% de pacientes con TUS como diagnóstico principal, es decir, en prácticamente 1 de cada 4 pacientes con TUS, una cifra que los autores consideran que podría tratarse de una subestimación, debido a diversos factores relacionados con la evaluación del paciente.

Mediante análisis de metarregresión se observó que esta prevalencia global era independiente de la edad, el sexo, la procedencia étnica del paciente, del tiempo de abstinencia y del ámbito del estudio. Sin embargo, las estimaciones dependían significativamente de la sustancia de abuso y del instrumento de evaluación utilizado para valorar la presencia de un TDAH, de modo que, a pesar de que únicamente se incluyeron en el metaanálisis los estudios con instrumentos diagnósticos adecuados, la prevalencia de TDAH fue significativamente mayor en los casos en los que el diagnóstico de TDAH se basaba en el DICA y en el SADS-L. Así mismo, se vio que la prevalencia de TDAH era significativamente menor en pacientes con un trastorno por consumo de cocaína como droga principal, contrariamente a lo que cabría pensar por tratarse de un estimulante con algunas similitudes en sus acciones farmacológicas con los estimulan-

tes utilizados en el tratamiento del TDAH y considerando, además, los estudios que habían descrito que los pacientes con TDAH recurrirían a la cocaína como una forma de automedicación (Khantzian, 1985). Sin embargo, es posible que la preferencia por sustancias de tipo sedante, como el alcohol o el cannabis, fuera con la intención de intentar aliviarse los síntomas del TDAH.

Los resultados del presente trabajo aportan datos muy importantes de interrelación entre los TUS y el TDAH (Wilens, 2011) y se suman, por lo tanto, a los resultados de las dos revisiones sistemáticas con metaanálisis recientes (Charach et al., 2011; Lee et al., 2011) en las que se evidenció que la existencia de un TDAH en la infancia se asociaba con un significativo mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de alcohol, nicotina u otras drogas en la adolescencia o en la edad adulta. Todos estos y otros muchos estudios muestran la importancia de planificar adecuada y cuidadosamente la intervención en pacientes con esta patología dual, y permiten entender asimismo la necesidad de desarrollar programas terapéuticos adaptados a las particularidades de esta amplia población de pacientes duales. Además, evidencia la importancia de evaluar el efecto de los tratamientos para el TDAH sobre la evolución de los TUS y viceversa.

Bibliografía

- Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(1):9-21.
- Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1259-64.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(3):328-41.
- Wilens TE. A sobering fact: ADHD leads to substance abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(1):6-8.
- Wilens TE, Morrison NR. The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(4):280-5.



Ansiedad y patología dual



Top 4

La comorbilidad entre un trastorno por uso de sustancias (TUS) y los trastornos de ansiedad ha sido ampliamente descrita (Conway et al., 2006); sin embargo, los estudios no son unánimes a la hora de describir la relación entre ambos trastornos (Glantz et al., 2009).

El trabajo de Marmorstein revisa la relación entre los TUS y los trastornos de ansiedad, su asociación o no, el orden de aparición y, también, estudia si los trastornos de ansiedad tienen características especiales en función de que sean duales y viceversa.

Para ello utiliza la muestra del National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R), que incluye a 9.282 pacientes y de la que han sido publicados múltiples trabajos –que se pueden revisar en www.hcp.med.harvard.edu/ncs-.

En la actualidad, no todos los estudios previos son congruentes y concluyentes. Debe contemplarse que, cuando se estudia la relación causal o los factores de riesgo en patología dual, existen múltiples problemas metodológicos en los estudios, lo que genera que los resultados en muchas ocasiones no sean concordantes ni definitivos (Roncero et al., 2012). Incluso, cuando se estudian muestras tan amplias como la del presente trabajo, existen problemas metodológicos para interpretar los resultados, ya que la propia autora describe que algunas asociaciones pueden no ser significativas debido a la baja prevalencia.

Hasta el presente trabajo, se ha descrito en muestras de población comunitaria que la presencia de un TUS aumenta el riesgo para un trastorno de ansiedad y viceversa, aunque no

todos los estudios son congruentes. Se ha sugerido que existen factores de confusión que modularían la relación, como, por ejemplo, la edad, descrita como un factor de protección para el desarrollo de un TUS, al no encontrar relación entre ansiedad y TUS en población adolescente (Costello et al., 1999); incluso se ha considerado la hipótesis de que la ansiedad pueda ser un factor protector de TUS en determinadas poblaciones o situaciones (Hofmann et al., 2009). De cualquier forma, la relación entre el subtipo de trastorno de ansiedad con el consumo de las distintas drogas y el orden de aparición no son uniformes. La teoría de la automedicación es una de las más utilizadas para explicar la alta comorbilidad con el consumo de sustancias.

Marmorstein encuentra una clara relación de todos los tipos de trastornos de ansiedad con el TUS y también diferencias según el tipo de trastorno de ansiedad en función del momento de aparición del TUS. Los resultados más destacables de este trabajo son:

- || Todos los trastornos de ansiedad están asociados con todos los TUS.
- || La asociación más fuerte es entre fobia social y TUS.
- || En relación con el orden de aparición, la fobia social y la agorafobia suelen empezar antes que el TUS. El trastorno de pánico puede aparecer antes o después del TUS, casi en la misma proporción; sin embargo, cuando se estudia la relación con el alcohol, el trastorno de pánico empieza antes (en el 67% de los casos). El trastorno de ansiedad

Carlos Roncero

Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona
Coordinador Ambulatorio de Drogodependencias. CAS Vall d'Hebron
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron
CIBERSAM. Miembro del Comité Científico de la SEPD

Carmen Barral

Programa de Patología Dual. Ambulatorio de Drogodependencias. CAS Vall d'Hebron
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBERSAM

Marmorstein NR. Anxiety disorders and substance use disorders: different associations by anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2012;26(1):88-94.

generalizada (TAG) suele empezar después del TUS.

|| En relación con la edad de aparición, se puede destacar que la presencia de trastorno de pánico está asociada con el comienzo más temprano del TUS, y la presencia de TUS adelanta el comienzo del TAG y del trastorno de pánico.

El estudio no está diseñado para investigar la causalidad de la asociación, pero se presenta la hipótesis del origen de algunas: la fobia social, en adolescentes, asociada a la presión de grupo, facilitaría el inicio del consumo y el desarrollo del TUS. Por otra parte, los pacientes con trastorno de pánico utilizarían el alcohol para reducir la tensión, igual que los pacientes con agorafobia usan todas las drogas con ese objetivo. Todo ello se

explicaría siguiendo las teorías de la automedicación.

Como conclusiones, se puede destacar la fuerte relación entre los trastornos de ansiedad y los TUS, la existencia de relaciones biunívocas, y que la relación o intensidad dependen del tipo de trastorno de ansiedad y, en ocasiones, de si la dependencia es del alcohol o de las otras drogas.

Con los datos aportados en este trabajo, se refuerza la idea de la importancia de que los clínicos incorporen en sus rutinas la detección de TUS comórbido con cualquier trastorno de ansiedad, debido a su gran frecuencia y relación. Se debe evitar que estos trastornos pasen desapercibidos y que los síntomas de los trastornos de ansiedad se cataloguen como efectos secundarios del consumo o de los procesos de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:247-57.
- Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A. Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *J Clin Child Psychol*. 1999;28(3):298-311.
- Glantz MD, Anthony JC, Berglund PA, Degenhardt L, Dierker L, Kalaydjian A, et al. Mental disorders as risk factors for later substance dependence: estimates of optimal prevention and treatment benefits. *Psychol Med*. 2009;39(8):1365-77.
- Hofmann SG, Richey JA, Kashdan TB, McKnight PE. Anxiety disorders moderate the association between externalizing problems and substance use disorders: data from the National Comorbidity Survey-Revised. *J Anxiety Disord*. 2009;23(4):529-34.
- Roncero C, Ros-Cucurull E, Daigre C, Casas M. Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(4):187-97.

¿Metadona o buprenorfina? Alternativas terapéuticas en pacientes adictos a opiáceos con patología dual



Top 5

Pablo Vega Astudillo

Instituto de Adicciones. Madrid-Salud
Comité Científico de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)

Néstor Szerman

Programa Patología Dual. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
Comité Científico de la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD)

Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lammanna F, Rugani F, Schiavi E, Dell'Osso L, Maremmani I. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:17.

¿Qué importancia tiene este artículo para el tratamiento de los pacientes con adicción a opiáceos y otro trastorno mental?

Creemos que es importante establecer fenotipos psicopatológicos de pacientes adictos a la heroína para poder correlacionarlo con la optimización en su tratamiento.

La necesidad de tratar a la inmensa mayoría de los pacientes adictos a opiáceos con fármacos agonistas opiáceos ha quedado claramente establecida. De entre ellos, los más habituales son metadona y, más recientemente, buprenorfina.

En el presente artículo se compararon los efectos de ambos fármacos

en la mejora de los síntomas psicopatológicos de 213 pacientes en seguimiento durante 1 año. Se concluyó que pacientes adictos a heroína pueden beneficiarse del tratamiento con agonistas opiáceos, no sólo en el tratamiento de su adicción, sino también en el de otros trastornos mentales que lo acompañan, situación denominada «patología dual», y, lo que es aún más importante, se intenta determinar en qué dimensiones psicopatológicas es adecuada la utilización de metadona y en cuáles buprenorfina.

Antecedentes en otros estudios

La investigación originada en las neurociencias nos aporta información sobre el rol del sistema opioide en diferentes trastornos psiquiátricos.

Los opiáceos fueron utilizados para tratar la depresión mayor hasta la década de 1950 (Extein et al., 1982). En la década de 1980 (y mediados de

la de 1990) comienzan a publicarse trabajos sobre la eficacia de buprenorfina en depresión (Emrich et al., 1982; Bodkin et al., 1995) o como estrategia en depresión resistente o en pacientes con intolerancia a anti-depresivos convencionales (Callaway, 1996). También se encuentran diferencias entre mujeres diagnosticadas de trastorno depresivo mayor y grupo control durante estados neutrales de humor en la disponibilidad del receptor opioide mu, lo que demuestra la alteración del sistema opioide endógeno en las respuestas al estrés y en la regulación emocional (Kennedy et al., 2006).

Se ha observado que el mantenimiento con metadona logra la estabi-

lización del humor en pacientes bipolares y tendría un efecto antimaniaco (Pani et al., 1999; Pacini et al., 2005). El rol de los agonistas opiáceos como antipsicótico en psicosis ha sido señalado ya desde hace varias décadas (Berger et al., 1980) y también la aparición de nuevos episodios de psicosis cuando se retira metadona (Levinson et al., 1995).

Más recientemente, se ha publicado que existen diferencias entre pacientes diagnosticados de trastorno límite de personalidad (TLP) y grupo control en los niveles basales de concentración de receptores opioides mu y en la respuesta del sistema opioide a desafíos emocionales (Prossin et al., 2010). Pacientes con conductas au-

tolesivas no suicidas presentan bajos niveles de ligando endógenos, como β -endorfina y meta-enkefalina, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Stanley et al., 2010). Autolesiones, restricción de comida, conductas agresivas y búsqueda de sensaciones pueden ser interpretadas como un desesperado intento de movilizar las últimas reservas del sistema opioide endógeno (Bandelow et al., 2010).

Pacientes con TLP tienden a abusar de sustancias que impactan en el receptor opioide mu, como el alcohol y los opiáceos. Estos hallazgos van en línea de comprender las adicciones como conductas con finalidad de autorregulación o automedicación de déficits previos (Szerman, 2011).

Pacientes con adicción a opiáceos en patología dual

Aunque se ha sostenido que la presencia de patología dual en adictos a opiáceos tiene un impacto negativo en la evolución de estos pacientes, los estudios con pacientes en programas de tratamiento con metadona no han demostrado una disminución en su eficacia en esta población.

La compleja naturaleza en los adictos a opiáceos con patología dual es difícil de evaluar al inicio del tratamiento por su gravedad psicopatológica y, además, por estar contaminada por otros factores, como los diferentes trastornos mentales, la toxicidad de la propia sustancia o el estrés psicológico asociado a la conducta adictiva.

Lo que cada vez parece más claro es la inclusión de una dimensión sintomática de ansiedad, disforia, trastornos del estado de ánimo, emocionalidad negativa y control de los impulsos dentro de la psicopatología de la propia adicción y que, en muchas ocasiones, requieren de una intervención específica en el paciente.

Diferentes estudios han intentado demostrar el impacto en el tratamiento cuando se diagnostican otros trastornos mentales en pacientes adictos a opiáceos.

Maremmani et al. (2010), en un artículo anterior valora las dimensiones psicopatológicas en 1.055 pacientes adictos a heroína y su relación con la

edad, el sexo y la duración de su dependencia. Para ello utilizó la escala Symptom Checklist-90 (SCL-90). Se hallaron 5 subgrupos de pacientes caracterizados por sintomatología: *a)* depresiva con preeminencia de sentimientos de inutilidad; *b)* somatización; *c)* sensibilidad interpersonal y síntomas psicóticos; *d)* pánico, y *e)* violencia y autoagresión-suicidio.

No hubo significación estadística con el sexo o la duración de la dependencia.

Los pacientes más jóvenes tuvieron puntuaciones mayores en violencia interpersonal y suicidio, hipersensibilidad y pánico-ansiedad; los de mayor edad, en depresión y somatización.

Impacto del tratamiento metadona/buprenorfina en las dimensiones psicopatológicas

En el artículo del cual procede este comentario, los autores se preguntan si metadona y buprenorfina tienen el mismo impacto en las dimensiones sintomáticas mencionadas en su anterior estudio. Para ello, evalúan la eficacia del tratamiento con buprenorfina y metadona en los síntomas psicopatológicos valorados por medio de la escala SCL-90. Este inventario permite clasificar a los sujetos sobre la base de su sintomatología dominante.

Este estudio abierto compara los efectos del tratamiento con ambos fármacos en los síntomas psicopatológicos basándose en las 5 dimensiones sintomáticas que tipifica la escala SCL-90.

Para ello, tomaron una muestra de 213 pacientes con adicción a heroína, seleccionados según criterios del DSM-IV-TR, que fueron seguidos entre los meses 3 y 12 del tratamiento, con una edad media de 31 años y con los siguientes datos sociodemográficos: el 82,6% eran varones, el 61,0% eran solteros, el 63,4% tenían un nivel

educativo bajo, el 38% estaban desempleados y el 2,8% recibían beneficios sociales.

Del total, 106 pacientes estaban siendo tratados con buprenorfina y 107 con metadona. Tras las puntuaciones obtenidas en la evaluación con la escala SCL-90 se establecieron 5 grupos según la dimensión dominante: 15,6% depresión con sentimientos de inutilidad; 20,3% somatización; 14,6% hipersensibilidad-psicoticismo; 30,3% pánico-ansiedad, y 17,9% violencia-suicidio.

Los resultados que se obtienen tras 12 meses de seguimiento muestran que en los grupos cuyos rasgos dominantes eran somatización, ansiedad-pánico o depresión-inutilidad, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a retención en el tratamiento de los pacientes tratados con metadona o buprenorfina.

Sí se encontraron diferencias en el grupo psicoticismo de los tratados con metadona (retención del 87 frente al 53% en tratamiento con buprenorfina). En este grupo dominante no hubo

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, el sexo, el estado civil, los antecedentes físicos o psiquiátricos ni en el consumo de tóxicos. En los tratados con metadona había más desempleados y con antecedentes de fracaso en tratamientos.

En cambio, en el grupo dominante violencia-suicidio se encontraron diferencias a favor del grupo tratado con buprenorfina, con una tasa de retención del 100 frente al 70% con metadona, diferencia estadísticamente significativa. Al igual que en el otro grupo, no hubo diferencias significativas en el resto de variables, excepto en sexo, más varones y disfuncionalidad en la esfera social.

Los resultados del estudio señalan con claridad la mejoría estadísticamente significativa de los pacientes en el consumo de opioides ilegales, otros síntomas psiquiátricos y calidad de vida, entre los 3 y los 12 meses de tratamiento para ambos psicofármacos, pero también establece criterios para discernir la elección de uno u otro.

Conclusiones

Los resultados de este más que interesante artículo nos devuelven a la realidad de la patología dual y al rol de los agentes opiáceos como instrumentos terapéuticos para tratar las conductas adictivas y los otros trastornos mentales.

La existencia de distintos agentes agonistas opioides con propiedades

farmacodinámicas diferentes, metadona y buprenorfina en este caso, hace necesario disponer de evidencias científicas sobre su diferente perfil terapéutico.

Este artículo introduce nuevos elementos de reflexión en el tratamiento con agonistas opiáceos de los pacientes adictos a esta sustan-

cia, que podrían orientar al tratar a pacientes adictos a ellos y que además presentan un trastorno de tipo psicótico con metadona, mientras que los que presentasen trastornos de tipo afectivo-agresivo (depresión, TLP, etc.) claramente tendrían mejores resultados tratados con buprenorfina.

- Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol Rev*. 2010;117:623-36.
- Berger PA, Watson SJ, Akil H, Elliot GR, Rubin RT, Pfefferbaum A. Beta-endorphin and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:635-40.
- Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:49-57.
- Cacciola SJ, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD. The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2001;61:271-80.
- Callaway E. Buprenorphine for depression: the un-adoptable orphan. *Biol Psychiatry*. 1996;39:989-90.
- Emrich HM, Vogt P, Herz A, Kissling W. Antidepressant effects of buprenorphine. *Lancet*. 1982;2:709.
- Extein I, Pottash ALC, Gold MS. A possible opioid receptor dysfunction in some depressive disorders. *Ann NY Acad Sci*. 1982;398:113-9.
- Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction*. 2008;103:1837-46.
- Kennedy SE, Koeppel RA, Young EA, Zubieta JK. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1199-208.
- Levinson I, Rosenthal RN. Methadone withdrawal psychosis. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:73-6.
- Maremmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal HS. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord*. 2006;93:1-12.
- Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Perugi G, Tagliamonte A, Pani PP, et al. Long-term outcomes of treatment-resistant heroin addicts with and without DSM-IV axis I psychiatric comorbidity (dual diagnosis). *Eur Addict Res*. 2008;14:134-42.
- Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Bizzarri JV, Trogu E, Maremmani AGI, et al. Subtyping patients with heroin addiction at treatment entry: factors derived from the SCL-90. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:15.
- Nunes EV, Rounsaville BJ. Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) to DSM-V. *Addiction*. 2006;101:89-96.
- Pacini M, Maremmani I. Methadone reduces the need for antipsychotic and antimanic agents in heroin addicts hospitalized for manic and/or acute psychotic episodes. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2005;7:43-8.
- Pani PP, Agus A, Gessa GL. Methadone as a mood stabilizer. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 1999;1:43-4.
- Pani P, Maremmani I, Trogu E, Gessa GL, Ruiz P, Akiskal HS. Delineating the psychic structure of substance abuse and addictions: should anxiety, mood and impulse-control dysregulation be included? *J Affect Disord*. 2010;122:185-97.
- Prossin AR, Love TM, Koeppel RA, Zubieta JK, Silk KR. Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:925-33.
- Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang YY, Mann JJ. Non-suicidal self-injurious behaviour, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord*. 2010;124:134-40.
- Szerman N. Trastorno límite de personalidad y adicción a opiáceos. ¿Adicción casual o existe un *link* neurobiológico? *Opin Psiquiatría*. 2011;2:20-4.

III INTERNATIONAL CONGRESS DUAL DISORDERS ADDICTIONS AND OTHER MENTAL DISORDERS

Barcelona, 23-26 de octubre de 2013

www.cipd2013.com

ACCIONES FORMATIVAS DE BRAINPHARMA

PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN EN PATOLOGÍA DUAL

www.brainpharma.es (formación y proyectos)

Programa formativo, acreditado por la Comisión de Formación Continuada, que se desarrolla en un plazo de 2 años. Si bien se trata de una obra unitaria, su magnitud y la duración ha impulsado, por razones de practicidad, a estructurarlo en 6 módulos, presentados como monografías independientes entre sí.

Los coordinadores de cada módulo se encuentran entre los más destacados especialistas españoles en la materia, lo que asegura su calidad y rigor científico.

Depresión 1,2 créditos

Trastornos de personalidad 1,1 créditos

Esquizofrenia 2,3 créditos

Ansiedad 2,3 créditos

TDAH 2,3 créditos

Trastorno bipolar 2,3 créditos **¡NUEVO!**



P ropuesta forma- tiva



© 2013 Brainpharma

Edita: EdikaMed, S.L.
Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona
www.edikamed.com

ISBN: 978-84-7877-760-0

Impreso por: Grafiques Cuscó

Depósito legal: B.4153-2013

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción (parcial o total), distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed, S.L. (www.edikamed.com; 93 454 96 00) o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45) si necesita fotocopiar o escanear fragmentos de esta obra.



Venlabrain[®] 225 mg
venlafaxi retard

PLACINORAL[®] 2mg
Lorazepam pivalato

 TOPIBRAIN[®]
Topiramato

www.brainpharma.es

Venlabrain[®]

venlafaxina

retard

Toda la potencia de la venlafaxina,
en una tecnología
innovadora



NUEVA DOSIS

Comprimidos osmóticos
a tamaño real



Facilita el tratamiento con venlafaxina