



# Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tu+tm

trastorno X uso de  
opioides & otros  
trastornos mentales

Juan José Fernández Miranda

Teresa Orengo Caus

Silvia Díaz Fernández

socidrogalcohol









# Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tuo+tm

trastorno  $\times$  uso de  
opioides & otros  
trastornos mentales

Juan José Fernández Miranda

Teresa Orengo Caus

Silvia Díaz Fernández

socidrogalcohol

Edita  Socidrogalcohol

Colaboran  Otsuka

 Lundbeck 

Director de la colección

**Juan J. Fernández Miranda**

Coordinadores

**Francisco Arias, Maite Cortés, Juan J. Fernández,  
Gerardo Flórez y Enriqueta Ochoa**

Autores #4

**FERNÁNDEZ MIRANDA, Juan José**

Psiquiatra. Área de Gestión Clínica de Salud Mental-V. Hospital Universitario de Cabueñes. Servicio de Salud del P. de Asturias-SESPA. Instituto de Investigaciones Sanitarias del P. de Asturias-ISPA.

**ORENGO CAUS, Teresa**

Médica de conductas adictivas. Unidad de conductas adictivas Grao. Departamento Clínico-Malvarrosa de Valencia.

**DÍAZ FERNÁNDEZ, Silvia**

Enfermera Especialista en Salud Mental. Área de Gestión Clínica de Salud Mental-V. Hospital Universitario de Cabueñes. Servicio de Salud del P. de Asturias-SESPA. Unidad de Coordinación de Salud Mental-UCOSAM.

© textos: los autores

Diseño, maquetación e impresión:  martin gràfic · martingrafic.com  
ISBN 978-84-949467-6-9

Introducción .....	7
1. EPIDEMIOLOGÍA .....	11
2. SISTEMA OPIOIDE. ACCIÓN DE LOS OPIÁCEOS .....	11
2.1. El sistema opioide .....	11
2.2. Sistema opioide y trastornos mentales .....	12
3. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DERIVADOS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS .....	14
4. CONSUMO DE OPIÁCEOS Y TRASTORNOS MENTALES .....	15
4.1. El sistema opioide y su relación con trastornos psiquiátricos .....	15
4.2. Psicopatología y opioides .....	16
4.3. Automedicación y consumo de opiáceos. Los opioides como tratamiento .....	19
4.4. Comorbilidad psiquiátrica y mortalidad .....	21
5. IMPLICACIONES DE LA COMORBILIDAD EN EL PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO .....	22
5.1. Impacto clínico .....	22
5.2. Codependencia de TUO con otros TUS .....	23
 Comorbilidad por uso de opioides con otros trastornos mentales .....	 27
* TUO + trastornos psicóticos .....	27
· Epidemiología .....	27
· Hipótesis etiológicas .....	29
· Clínica .....	31
· Diagnóstico .....	32
· Tratamiento farmacológico .....	33
<i>Opioides en el tratamiento de la psicosis</i> .....	33
<i>Antipsicóticos en comorbilidad psicosis-TUO</i> .....	35
· Tratamiento psicosocial .....	38
* TUO + trastornos afectivos .....	40
· Epidemiología .....	40

· Hipótesis etiológicas .....	41
· Clínica y diagnóstico .....	42
· Tratamiento farmacológico .....	45
<i>Opiáceos y depresión</i> .....	45
<i>Trastorno bipolar y dependencia de opioides</i> .....	46
<i>Trastorno depresivo y dependencia de opioides</i> .....	48
· Tratamiento psicológico .....	50
<b>* TUO + trastornos de ansiedad</b> .....	52
· Epidemiología .....	52
· Hipótesis etiológicas .....	53
· Clínica y diagnóstico .....	54
· Tratamiento farmacológico .....	55
· Tratamiento psicosocial .....	59
<b>* TUO + trastornos de la personalidad</b> .....	60
· Epidemiología .....	60
· Hipótesis etiológicas .....	63
· Clínica y diagnóstico .....	66
· Tratamiento farmacológico .....	69
· Tratamiento psicológico .....	71

## Trastorno por uso de opioides de prescripción y comorbilidad psiquiátrica

INTRODUCCIÓN .....	73
Características del TUO de prescripción .....	73
Epidemiología .....	73
CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO .....	74
TRATAMIENTO .....	76
BIBLIOGRAFÍA .....	78
DESARROLLO DE LAS SIGLAS .....	87

## Introducción

Los opiáceos son sustancias alcaloides que se extraen de la cápsula de la planta del opio. Los opioides son sustancias endógenas o exógenas que ejercen actividad farmacológica mediante la interacción con los receptores opioides y tienen efectos análogos a la morfina. A lo largo del texto se usarán tanto «opiáceos» como «opioides» (este último, en ocasiones, como genérico que incluye tanto opioides como opiáceos).

### 1. EPIDEMIOLOGÍA

Según un reciente informe de Naciones Unidas (UNODOC, 2017), hay en el mundo 17,7 millones de usuarios de opioides no prescritos —cabe suponer, por extrapolación, que se trata de personas con trastorno por uso de opioides—, que representan un 0,37% de la población total del planeta. Estos datos muestran un ligero incremento respecto a los datos de informes anteriores. La mayoría de esas personas consume heroína producida y fabricada de forma ilícita, aunque hay un porcentaje cada vez mayor que abusa de opioides sujetos a prescripción médica. Si bien existen tratamientos eficaces para luchar contra la dependencia de los opioides, únicamente el 10% de las personas que necesitan tratamiento lo recibe. Por otro lado, según el informe del observatorio europeo sobre drogas (Torrens et al., 2015), durante el periodo 2009-2015, en la Unión Europea un 0,38% de la población entre 15 y 64 años tenía un uso problemático de la heroína, lo que corresponde a 1,3 millones de personas.

Los datos históricos indican que en España el total de consumidores problemáticos de heroína llegó a su máximo a principios de los años noventa, con más de 150.000. El número estimado de consumidores problemáticos de heroína en España en 2015 se situó entre 48.000 y 93.000 personas, dándose ese año un freno de la tendencia descendente que venía observándose para este indicador en los últimos años. Por otra parte, las cantidades de heroína incautadas tienen una tendencia descendente.

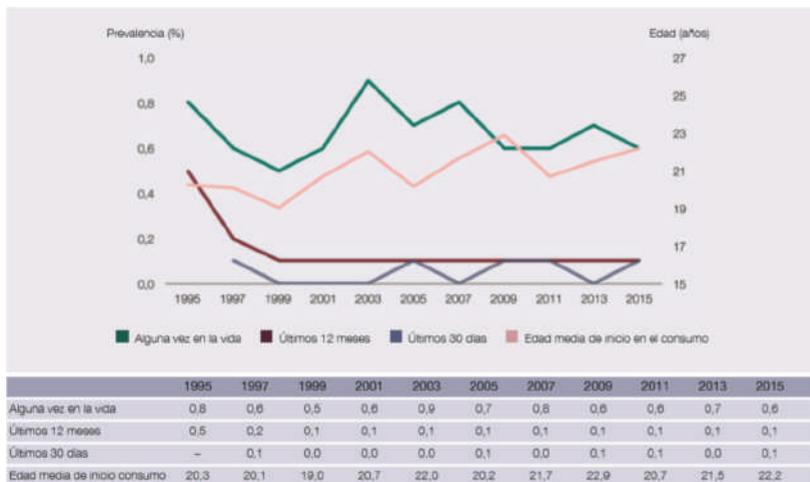
Los cambios experimentados en el consumo de heroína, con la sustitución de la vía parenteral por la inhalada-fumada, el desarrollo y generalización de los programas de reducción de daños, la extensión del tratamiento con agonistas opiáceos, han supuesto una mejoría sustancial en la salud de la población heroínomana, especialmente llamativa en el

descenso de la prevalencia de enfermedades infecciosas y de sobredosis directamente atribuibles a uso de opiáceos vía iv. El sida y su relación con determinadas prácticas de riesgo, entre las que se encontraba el consumo de drogas por vía parenteral, ha sido el elemento motivador principal en el cambio a la vía inhalada-fumada con una disminución de las complicaciones a nivel físico o una menor gravedad de las mismas (Fernández Miranda et al., 2008).

En los datos proporcionados por el PNSD en el informe de 2017 (OEDA, 2018), la heroína registra prevalencias residuales en la población de 15 a 64 años: el porcentaje que ha consumido alguna vez en la vida no alcanza el 1%. Por otra parte, en 2015, la prevalencia de inyección de drogas alguna vez en la vida se sitúa en el 0,5%. La heroína registra una percepción de disponibilidad importante, aunque la tendencia es descendente.

El número total de admisiones por drogas legales e ilegales (excepto tabaco) en 2015 es de 74.777, situándose el alcohol en primer lugar, seguido de la cocaína, el cannabis y los opioides (16,2%). En los últimos

Figura 1. Evolución de la prevalencia de consumo de heroína y edad media de inicio en el consumo de heroína en la población de 15-64 años, 1995-2015



Fuente: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES 1995-2015).

años han bajado las admisiones por heroína, siendo actualmente un 25% del total, confirmándose la tendencia descendente iniciada en 2010. Entre los admitidos por primera vez a tratamiento por consumo de heroína, la vía de administración predominante es la pulmonar (83,7%), seguida de la inyectada (7,6%). El perfil de los admitidos a tratamiento por heroína se mantiene como en años previos: un varón de unos 40 años, desempleado, con un consumo diario de la sustancia y a la vez de otras, principalmente cannabis, cocaína y alcohol.

También se observa una disminución de su presencia como responsable de las urgencias relacionadas con el consumo de drogas, siendo la vía de administración predominante parenteral (68,5%), seguida de la pulmonar y la intranasal. En los fallecidos por reacción aguda a sustancias se observa un descenso en el porcentaje en los que se identifica la presencia de opioides; y entre los fallecidos en los que se detectan opioides, solo en el 3% de los casos se identifica como sustancia única (OEDA, 2018).

No obstante, en los últimos años se ha visto un repunte del consumo de opiáceos, y se está registrando un aumento de casos de dependencia a opiáceos de prescripción médica (OPM), que requiere tratamiento de desintoxicación y en algunos casos de mantenimiento, con métodos terapéuticos heterogéneos y sin una evidencia científica robusta, a lo que se suma que la red asistencial no está preparada en algunas áreas para este nuevo perfil de pacientes en que el estigma dificulta la retención. En Europa, el abuso emergente de los OPM es objeto de preocupación, con un aumento de la demanda de tratamiento por su abuso (Torrens et al., 2015). Conviene recordar que, aunque en un contexto muy diferente, más del 10% de la población de los EE.UU. ha hecho uso no médico de opiáceos de prescripción a lo largo de la vida, y casi el 1% de la población norteamericana padece un trastorno por uso de opiáceos. Además, entre las personas con trastorno por uso de opiáceos de prescripción se observa un aumento de prevalencia de trastornos psiquiátricos, entre los que destacan el trastorno por estrés postraumático, el trastorno límite de la personalidad, el trastorno antisocial y el trastorno bipolar (Jung et al., 2016).

Si bien los datos del PNSD son rigurosos y seriadados, y aportan gran cantidad de información, no recogen aspectos tan importantes como la comorbilidad psiquiátrica, información de gran relevancia en cuanto al

abordaje y pronóstico de estos trastornos. No obstante, a lo largo de estos años se han publicado estudios epidemiológicos sobre la comorbilidad psiquiátrica entre los pacientes consumidores de opiáceos. En su mayoría, se trata de muestras clínicas de pacientes en tratamiento con diseños bastante heterogéneos, y en algunos casos se han realizado en consumidores que no están en tratamiento. Una importante revisión (Torrens et al., 2005) encontró una prevalencia de los trastornos psiquiátricos entre el 44-93%, siendo el trastorno depresivo el más frecuente, entre el 4-54%. Los revisores explican el rango tan amplio por factores sociopolíticos de los propios consumidores y aspectos metodológicos entre los que destacan la variabilidad de los criterios diagnósticos y los instrumentos de evaluación empleados.

En el caso de la depresión, la prevalencia/vida está entre el 25-30% y, en el momento actual, en el 15%. En lo que respecta a los trastornos de ansiedad, destaca la prevalencia de fobia simple y social entre los trastornos por uso de opioides (TUO), alrededor del 4-6% cada una, y del trastorno de ansiedad generalizado. Sobre el trastorno por estrés postraumático los datos son más variables. Otros trastornos psiquiátricos tendrían prevalencias mucho menores, como la esquizofrenia (0,1%), el trastorno obsesivo compulsivo (0,3%) o los trastornos de la conducta alimentaria (0,7%) (Fernández Miranda et al., 2008).

Mención aparte merecen los trastornos de la personalidad. La literatura muestra que entre uno y dos tercios de los TUO podrían cumplir criterios de trastorno de la personalidad. El trastorno más frecuentemente asociado sería el trastorno antisocial, con un tercio de los pacientes con TUO asociados a este diagnóstico. El segundo trastorno de la personalidad más frecuente sería el trastorno límite, encontrándose entre un 24-56% de los pacientes consumidores de opiáceos; o el 44%, en otro estudio realizado en muestra clínica de pacientes en tratamiento con buprenorfina (Pereiro et al., 2013).

Otra revisión halló una prevalencia combinada del 43% para diagnósticos psiquiátricos coexistentes (especialmente depresión y ansiedad) entre los adictos a opioides. Entre los pacientes en programas de tratamiento se detectan comorbilidades psiquiátricas en el 67% (53% de ansiedad; trastornos del estado de ánimo, 48%; trastornos del sueño, 41%; trastornos relacionados con sustancias, 36%) (Goldner et al., 2014). Por

otro lado, se reitera que el uso de opioides en la esquizofrenia es menos común que el uso de otras sustancias (Chiappelli et al., 2017).

En España, el estudio PROTEUS (Roncero et al., 2011) señala altas tasas de morbimortalidad en los trastornos por uso de opiáceos. Estas vienen determinadas no solo por el consumo de heroína, sino por la asociación con gran número de patologías orgánicas y psiquiátricas. El 84% de los pacientes del estudio estaban en tratamiento con metadona. Se halló una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, el 67%. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes eran los trastornos de ansiedad (53%), los trastornos afectivos (48%) y los trastornos del sueño (41%). Se observó una prevalencia de los trastornos de la personalidad del 19%, sensiblemente inferior respecto a las encontradas en otros estudios.

Podemos concluir que en el trastorno por uso de opioides la comorbilidad psiquiátrica es bastante alta, destacando por su frecuencia los trastornos de la personalidad, sobre todo el trastorno antisocial y el trastorno límite. Hay que destacar también la frecuencia de asociación con la depresión. Todo ello hace necesario realizar un buen diagnóstico para proceder al tratamiento adecuado, valorando la posible presencia de otros trastorno mentales.

## 2. SISTEMA OPIOIDE. ACCIÓN DE LOS OPIÁCEOS

### 2.1. EL SISTEMA OPIOIDE

El cerebro humano sintetiza sus propios opiáceos endógenos. Estos son péptidos derivados de precursores de proteínas llamados proopiomelanocortina (POMC), proencefalina, y prodinorfina. La función y el número exactos de opiáceos endógenos y de sus receptores, así como el papel que juegan sobre el SNC en el alivio del dolor, siguen siendo aspectos parcialmente conocidos. El sistema opioide modula las respuestas a los estímulos estresantes y nocivos agudos y crónicos que provocan dolor físico, emocional o social; también participa en la regulación de estímulos positivos como amor, sexo, placer. El sistema consta de tres clases de opioides:  $\beta$  endorfinas, encefalinas, y dinorfinas que activan los tres tipos de receptores principales:  $\mu$  (mu),  $\beta$  (beta) y  $\kappa$  (kappa). El receptor opioide es un complejo de proteínas G de características inhibitorias (Bruchas et al., 2010).

Los opioides son un grupo de sustancias (alcaloides fenantrénicos) que actúan sobre los receptores opiáceos y según su origen se pueden clasificar en naturales, semisintéticos o sintéticos. La morfina se obtiene a partir del opio; de ella se obtienen la codeína o metilmorfina, la tebaína o dimetilmorfina y la heroína o diacetilmorfina. La buprenorfina es un derivado semisintético, que se obtiene a partir de otra planta. La metadona y el levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) son opiáceos sintéticos. Otros opiáceos utilizados como fármacos, y que pueden ser objeto de abuso o dependencia, son dextropropoxifeno, meperidina o petidina, tramadol, pentazocina y fentanilo.

Los opiáceos pueden tener un efecto agonista puro como la morfina, codeína, heroína, petidina, fentanilo; o un efecto agonista parcial como la buprenorfina o la pentazocina. Los opioides exógenos utilizados como analgésicos, como la codeína o la morfina, o los empleados como drogas de abuso, como la heroína, actúan principalmente sobre el receptor tipo  $\mu$ , produciendo sus efectos principales en el SNC y el intestino actuando como agonistas de estos receptores, lo que provoca analgesia, somnolencia, modificaciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, disminución de la motilidad intestinal, náuseas, vómitos y alteraciones del sistema nervioso autónomo y endocrino. Las sustancias o fármacos opiáceos se pueden administrar o consumir por todas las vías de administración (Fernández Miranda et al., 2008).

## 2.2. SISTEMA OPIOIDE Y TRASTORNOS MENTALES

Ya en la década de 1950 se estableció que existen circuitos específicos de recompensa de dopamina («centros de placer») en el cerebro que responden a estímulos positivos. El núcleo accumbens es un objetivo del sistema de recompensa mesolímbico, que surge en el área tegmental ventral (ATV), donde se libera principalmente dopamina. Las recompensas primarias incluyen aquellas que son necesarias para la supervivencia de la especie, como la comida, el agua y el sexo. En los humanos, las recompensas secundarias derivan su valor de la recompensa principal e incluyen muchos estímulos placenteros. En pacientes deprimidos, la anhedonia se trató con éxito con estimulación cerebral profunda del núcleo accumbens. Las propiedades de recompensa y adictivas de las endorfinas son similares a las mostradas por la morfina (Tejeda et al., 2012).

El sistema de opioide endógeno (SOE) y el sistema de recompensa están estrechamente relacionados. Los opioides modulan las vías de dopamina mesolímbicas en el ATV activando receptores opioides en interneuronas secundarias, causando hiperpolarización e inhibición de la liberación de GABA en las neuronas de producción dopaminérgicas, con el consiguiente aumento de la liberación de dopamina. La sensibilización a la recompensa se revierte mediante la infusión intracerebroventricular de naltrexona. También hay una interacción inversa: la administración intracraneal de dopamina en el núcleo accumbens aumenta los niveles de endorfina. Se ha sugerido que la dopamina cerebral tiende a codificar los aspectos preparatorios de la conducta de recompensa, mientras que los opioides cerebrales parecen mediar en la percepción de las propiedades hedónicas de las recompensas (Kern et al., 2014).

La endorfina es un péptido opioide endógeno que se libera durante el estrés y ayuda a sobrevivir al inducir euforia y efectos analgésicos. Las endorfinas también juegan un papel en experiencias positivas. Además, el efecto placebo probablemente esté mediado por endorfinas y puede ser antagonizado por la naltrexona. Las endorfinas tienen la función de ayudar a garantizar la supervivencia en condiciones de estrés. En contraste con los efectos de las endorfinas, la estimulación de los receptores opioides mediante dinorfinas puede inducir disforia, despersonalización, desrealización y alteraciones perceptivas (Bandelow et al., 2010).

El sistema de receptores opioides péptidos dinorfina/ $\kappa$  puede estar asociado con el desarrollo de la dependencia a las drogas y se ha asociado con trastornos psiquiátricos. Este sistema juega un papel clave en la neurotransmisión de los circuitos cerebrales que controlan el estado de ánimo, la motivación y la función cognitiva. Las alteraciones pueden contribuir a los trastornos afectivos y la esquizofrenia. En humanos sanos, los agonistas del receptor opioide  $\kappa$  producen efectos conductuales similares a los asociados con la esquizofrenia y la dependencia de drogas. Estos efectos, incluidas las distorsiones perceptivas sensoriales, la despersonalización, los trastornos del habla y del lenguaje y los pensamientos desorganizados, son naloxona-reversibles, lo que sugiere la mediación del receptor opioide (Tejeda et al., 2012).

Los modelos animales han demostrado que los opiáceos, al igual que otras drogas de abuso, alteran los sistemas en los circuitos neuronales

relacionados con la recompensa. Los sistemas de receptores opioides también pueden involucrar el sistema de estrés humano mediante la estimulación del eje suprarrenal hipotalámico-pituitario. El factor liberador de corticotrofina, un mediador de las respuestas de estrés conductual, puede estar implicado en la depresión, el trastorno bipolar, la dependencia de drogas y la esquizofrenia. Existe la posibilidad de que el estrés repetido aumente la neurotransmisión, dando como resultado cambios en la actividad neuronal en las estructuras cerebrales que regulan el afecto (Bruchas et al., 2010).

### 3. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DERIVADOS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS

Los tratamientos farmacológicos para la adicción a opiáceos que se utilizan en la actualidad lo conforman dos grupos de sustancias que actúan sobre receptores cerebrales específicos; unas bloqueando el efecto de los opiáceos (antagonistas) y otras mimetizándolo (agonistas). Dependiendo de si el objetivo es la abstinencia total o la sustitución del opiáceo, se utilizarán unas u otras. Conocer las características de cada tratamiento y sus diferencias ayudará a orientar la mejor elección para cada paciente.

Los fármacos agonistas, al tener una actividad en el cerebro similar a los opioides objeto de abuso, alivian los síntomas de abstinencia y bloquean el deseo por consumir opiáceos ilegales. Los agonistas opiáceos más utilizados en el tratamiento de mantenimiento son la metadona y la buprenorfina (agonista parcial). El tratamiento de mantenimiento con agonistas proporciona al paciente adicto la oportunidad de reducir su exposición a conductas de riesgo y de mejorar en los aspectos sociales y de salud antes de centrarse en la dependencia. Está indicado en dependientes de opiáceos que no buscan la abstinencia o que han fracasado repetidamente en sus intentos para lograrla (Fernández Miranda et al., 2008).

Con la metadona se ha descrito un posible efecto beneficioso sobre la psicosis, y puede ser utilizado en psicóticos dependientes de opiáceos como potenciador del tratamiento antipsicótico. Por ese mismo motivo, se debe ser muy cauteloso en la retirada de metadona en estos pacientes por el riesgo de una posible descompensación psicótica. Aunque en pacientes dependientes de opiáceos se ha demostrado la eficacia de la

metadona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, en psicóticos dependientes de opiáceos estaría indicado de primera elección, pero la evidencia científica es aún insuficiente (Maremmanni et al., 2011).

Con la buprenorfina se ha descrito su posible efecto antipsicótico en pacientes con esquizofrenia que no recibían tratamiento antipsicótico. La buprenorfina es un fármaco de elección para la dependencia de opiáceos, e incluso de primera en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en pacientes con diagnóstico dual, aunque tampoco hay evidencia científica específica suficiente. Por su parte, con la morfina se han descrito propiedades beneficiosas como potenciador del tratamiento antipsicótico por su efecto en receptores opiáceos  $\mu$ , pudiendo proponerse como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes en los que otras alternativas como la metadona y la buprenorfina/naloxona hayan fracasado (Kern et al., 2014).

Los fármacos antagonistas, que bloquean o revierten los efectos de otros opiáceos constituyen el otro grupo de sustancias para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. La naltrexona es el antagonista opiáceo más utilizado en el tratamiento de la dependencia de heroína. Aunque con indicación solo para alcohol, también está disponible el nalmefeno. El tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos está especialmente indicado en sujetos motivados para conseguir la abstinencia; por ejemplo, con poco tiempo de evolución de la dependencia, situación sociolaboral favorable o procedentes de otros programas terapéuticos y que desean mantener la abstinencia conseguida por dichos programas.

## 4. CONSUMO DE OPIÁCEOS Y TRASTORNOS MENTALES

### 4.1. EL SISTEMA OPIOIDE Y SU RELACIÓN CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Es sabido que los receptores opiáceos  $\mu$  y  $\kappa$  y sus correspondientes ligandos endógenos tienen un importante papel en la neuromodulación de las vías implicadas en la regulación de los estados de ánimo y las emociones. La activación de los receptores  $\mu$  del área mesocorticolímbica favorecen la liberación de dopamina en las áreas centrales del circuito de recompensa cerebral produciendo euforia y mejoría del humor. Por otra parte, el receptor  $\kappa$  y su ligando endógeno dinorfina se cree que están relacionados

con la respuesta a experiencias estresantes y aversivas. Se ha demostrado que la exposición al estrés aumenta los niveles de dinorfina en el sistema límbico y activa el receptor  $\kappa$ , y este hecho se ha relacionado con la aparición de disforia y comportamientos asociados a depresión en roedores. Por eso el receptor  $\kappa$  se relaciona con la fisiopatología de la depresión, al estar implicado en el sistema de respuesta ante el estrés, y también con aquellos trastornos psiquiátricos caracterizados por la disfunción del sistema de recompensa (Tejeda et al., 2012).

Por otro lado, la esquizofrenia comparte aspectos clínicos con los trastornos adictivos como son el deterioro cognitivo, las alteraciones emocionales, el déficit de motivación y el mal manejo del estrés. Por ello, se puede suponer que comparten circuitos neuronales. Se postula que son las alteraciones del receptor  $\kappa$  y el péptido dinorfina las que están implicadas en ambos trastornos, ya que este sistema está implicado en el control del humor, la motivación y las habilidades cognitivas. Su alteración estaría implicada en las alteraciones del humor propias de la esquizofrenia (Kern et al., 2014).

Otro trastorno en cuya base se encuentra entre otros la alteración del sistema opioide es el trastorno límite de la personalidad (TLP). Se sabe que el receptor  $\mu$  estaría implicado en aspectos relacionales, de respuesta emocional, estrés y apego. Además, modula las vías de liberación de dopamina en el circuito de recompensa ante estímulos positivos. Esta teoría de los opioides endógenos en el trastorno límite se ha intentado explicar por la existencia de una menor sensibilidad de los receptores para las endorfinas o un nivel demasiado bajo de estas mismas endorfinas. Este hecho sería congruente con algunos de los síntomas nucleares del TLP: miedo al abandono, alteraciones del apego. Otros trabajos relacionan las autolesiones propias del TLP con alteraciones a nivel de los opioides endógenos (Bandelow et al., 2010).

#### 4.2. PSICOPATOLOGÍA Y OPIOIDES

Como ya se ha comentado, en los dependientes de opiáceos está descrito una mayor prevalencia de trastornos mentales concomitantes que en la población general, fundamentalmente trastornos depresivos, de ansiedad y de personalidad, y en menor medida trastornos psicóticos. De cualquier

forma, es difícil a veces diferenciar si estos son cuadros inducidos por el consumo o no. Una forma de valorar las posibles consecuencias psicopatológicas del consumo de opioides sería estudiar sujetos que toman estas sustancias por motivos médicos y no son adictos, aunque en estos sujetos existen otras posibles variables de confusión que pueden oscurecer la relación entre opioides y psicopatología, como son la presencia de una enfermedad médica subyacente o síntomas como el dolor crónico para el cual se usan, y que **de** por sí conlleva una serie de alteraciones psicopatológicas. Está descrita la posibilidad de un cuadro depresivo tras la abstinencia de opiáceos, con una clínica similar a un cuadro depresivo primario (Fernández Miranda et al., 2008).

La posibilidad de que los trastornos mentales descritos en adictos estén relacionados más con otros factores asociados que con el propio consumo se apoya, por ejemplo, en que no observan más trastornos psiquiátricos en sujetos que usaban mayores dosis de buprenorfina respecto a los que usan menos dosis (Maremmani et al., 2014).

Un síntoma frecuente en adictos es la disforia. Esta se ha considerado que puede ser en parte secuela de la dependencia basándose en una correlación entre la presencia de disforia y la abstinencia de opioides. La administración de naloxona induce disforia en relación con los síntomas de abstinencia, y puede contribuir al inicio y mantenimiento del consumo y a los altos porcentajes de síntomas afectivos en personas adictas. Con el uso de otros opiáceos como la pentazocina se han descrito casos de depresión y psicosis, pero la mayoría lo usaban para paliar la abstinencia de heroína. Se ha planteado que con el uso de pentazocina es más frecuente la depresión, y menos frecuente, y relacionada con la abstinencia, la presencia de psicosis tóxicas, cuadros alucinatorios y estados paranoides (Tejeda et al., 2012).

Existe muy poca evidencia sobre la capacidad de los opiáceos de inducir cuadros psicóticos, aunque es otro cuadro reconocido por el DSM. Se han descrito algunos casos como un cuadro de psicosis relacionada con el uso de dextrometorfano, que se explicaría por sus propiedades serotoninérgicas, sigma-1 opioidérgica y su antagonismo NMDA. Sin embargo, parece más frecuente la descripción de casos de psicosis con la discontinuación de metadona, lo que puede sugerir incluso el efecto opuesto, es decir, algún efecto beneficioso como antipsicótico (Bruchas et al., 2010).

Hay diversos estudios sobre los efectos cognitivos de los opiáceos con resultados contradictorios, existiendo nuevamente posibles factores de confusión que hay que considerar. Así, unos autores refieren que existen mínimas alteraciones con el uso de opioides en administración parenteral, incluso en algunos sujetos podía observarse una mejor función cognitiva y disminuir los síntomas de *delirium*. Otros autores refieren frecuentes alteraciones, hasta un 60%, en test neuropsicológicos, que se recuperaban con la abstinencia. Otros autores observan frecuentes cambios cognitivos en una amplia batería de test neuropsicológicos en adictos en programas de mantenimiento con metadona: alteración en la velocidad psicomotora, en la memoria de trabajo o en toma de decisiones, y sin alteraciones en la memoria a largo plazo, flexibilidad conceptual o en la estimación temporal (Fernández Miranda et al., 2008). Igualmente es controvertida la posibilidad de inducción de *delirium* con el consumo de opiáceos; habitualmente, los casos descritos tienen alguna patología médica de base o están tomando otros fármacos. Aun así, se ha referido un incremento de riesgo de *delirium* por opiáceos en pacientes hospitalizados.

Las disfunciones sexuales inducidas por opiáceos están también reconocidas por el DSM, aunque pueden ser debidas más a los trastornos psiquiátricos coexistentes que a los propios opioides. Las alteraciones del sueño son frecuentes, fundamentalmente en la abstinencia de opiáceos. En un programa de mantenimiento con metadona, hasta un 75% refirieron problemas de sueño, que se asociaron a variables como el consumo de benzodiacepinas, la presencia de dolor crónico o de otros trastornos psiquiátricos y los años de consumo de opiáceos (Peles et al., 2012).

En resumen, la dependencia de opiáceos se asocia a una elevada comorbilidad de trastornos del humor y ansiedad debida fundamentalmente a otras variables asociadas al consumo, más que a un efecto farmacológico directo. El consumo de opiáceos por sí solo tiene escaso riesgo de producir manifestaciones psicóticas y deterioro cognitivo. Por todo lo anterior, en todo adicto a opiáceos hay que realizar una exploración psicopatológica detallada (Fernández Miranda et al., 2008).

### 4.3. AUTOMEDICACIÓN Y CONSUMO DE OPIÁCEOS. LOS OPIOIDES COMO TRATAMIENTO

Ya en los años 50 se formula la hipótesis de que personas con síntomas psicóticos usaban drogas para buscar aliviarlos. En esa década, los opiáceos se utilizaron en Europa para tratar la «psicosis maniaco-depresiva» y la «melancolía» antes de la introducción de fármacos neurolépticos, y por sus propiedades tranquilizantes y antipsicóticas. La discusión sobre la dependencia opiácea y los síntomas psicóticos, y la cuestión de si los opioides suprimen estos síntomas, han sido de interés durante tiempo. En los últimos años de la década de los 70 y primeros de los 80, varios investigadores se centraron en los efectos del sistema de péptidos opioides y cómo este influye en el comportamiento de las personas con esquizofrenia. Varios estudios manipularon la activación del receptor opioide con el uso de metadona o naloxona y midieron los efectos sobre el comportamiento, los síntomas de la esquizofrenia y los niveles de prolactina. Los resultados de estos estudios a menudo fueron contradictorios y no concluyentes (Tejeda et al., 2012).

Un estudio que evaluó el diagnóstico psiquiátrico de pacientes que comenzaban tratamiento con metadona intentó distinguir entre los pacientes que comenzaron el uso de heroína después de la aparición de trastornos psiquiátricos y aquellos que los habían sufrido tras el inicio de su consumo de drogas. Entre los primeros, los trastornos psicóticos y los trastornos de ansiedad fueron los más habituales, y se vincularon con una tendencia hacia menos gravedad de los síntomas adictivos. El segundo grupo en su mayoría estaba compuesto por pacientes con trastornos del estado de ánimo, que tenían síntomas adictivos más graves (Maremmanni et al., 2006). Esta secuencia temporal no es prueba de la hipótesis de la automedicación, pero concuerda con la idea de que algunos trastornos pueden llevar al uso de heroína en una forma de automedicación. Esos pacientes sufren un deterioro temprano de su trastorno psiquiátrico debido a desequilibrio por el uso de opiáceos, cuando la gravedad de su enfermedad adictiva es todavía moderada; y se beneficiarán más directamente del efecto de equilibrio de opiáceos del tratamiento con agonistas. En un análisis de 90 artículos con la Symptom Checklist 90 (SCL-90) en 1.055 personas con adicción a la heroína, aquellos con mayor «sensibilidad-psi-

coticismo» mostraron un mejor nivel de retención en el tratamiento cuando se les trataba con metadona, que funcionaría como un estabilizador psicopatológico, independientemente de su adicción. Y su dosis era mayor que en los heroínómanos no psicóticos (Maremmani et al., 2010a).

Vinculando el funcionamiento de las endorfinas en el cerebro con las propiedades farmacológicas de los fármacos opioides, se han sugerido posibles usos de estos en el tratamiento de enfermedades mentales; y, específicamente, el uso de metadona para tratar la esquizofrenia y los trastornos psicóticos en aquellos que no pudieran recibir antipsicóticos debido a los efectos secundarios graves o a ciertas afecciones médicas. Y que los candidatos apropiados para el tratamiento con metadona serían pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico que no respondiesen al tratamiento con antipsicóticos tradicionales, con un comportamiento especialmente agresivo que no respondiese a los neurolépticos o que presentasen discinesia tardía y no pudiesen interrumpir el tratamiento antipsicótico sin riesgo de descompensación. En algún estudio la metadona fue efectiva para reducir los síntomas psicóticos, y se sugirió que se necesitaban ensayos clínicos para explorar más a fondo esta teoría (Maremmani et al., 2014).

Si bien las primeras observaciones sobre los efectos psicotrópicos de la metadona y otros opioides fueron clínicas, la teoría ganó consistencia impulsada por el descubrimiento de la existencia de péptidos opioides endógenos, que motivó nuevas investigaciones sobre la base bioquímica de los trastornos del espectro esquizofrénico, y también condujo a una mayor comprensión de los mecanismos implicados en la dependencia de los opioides. Así, en la década de 1970 se informó de la acción bloqueadora de la dopamina de la metadona, como demuestra el aumento de la prolactina sérica después de su administración. La comprensión de que neurolépticos como el haloperidol inhibían la enzima adenilato-ciclase, al igual que la metadona y otros fármacos opioides, condujo a la teoría de que los agonistas opiáceos podían tener propiedades antipsicóticas. Se pensaba que las propiedades antipsicóticas de la metadona se basaban en la actividad del receptor agonista de los opiáceos y la interferencia con la acción postsináptica de la dopamina, que también eran los mecanismos que se creían implicados en los neurolépticos en ese momento (Bruchas et al., 2010).

La eficacia de la metadona en combinación con antipsicóticos (AP) como tratamiento para la esquizofrenia también se exploró en los años ochenta. Un estudio analizó la eficacia de la metadona como un complemento del tratamiento antipsicótico para la esquizofrenia en pacientes que no habían respondido a tratamientos convencionales. El tratamiento adyuvante de la clorpromacina con metadona produjo una mejoría significativa, aunque usada con pocos pacientes con esquizofrenia crónica grave. Con la introducción de los nuevos AP de segunda generación, la atención se alejó del uso de agonistas opiáceos como posibles antipsicóticos (Kern et al., 2014)

En definitiva, los opioides se han propuesto como candidatos para el tratamiento de la psicosis, el estado de ánimo y los trastornos de ansiedad, ya que ofrecen un mecanismo de acción diferente de las clases ya disponibles de psicofármacos. El déficit opioidérgico que se desarrolla a través del uso de opiáceos de acción rápida tiene una doble naturaleza: por un lado, está el componente adictivo y, por otra parte, el componente relacionado con la psicopatología preexistente. En el caso de diagnóstico dual, esto parece resultar en un doble daño (Maremmani et al., 2014).

#### 4.4. COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA Y MORTALIDAD

La mortalidad se reduce algo para los pacientes que se mantienen abstinentes, pero sigue siendo alta para los pacientes que siguen consumiendo. Sin embargo, incluso entre los adictos abstinentes la mortalidad suele ser más alta que en la población general. En una muestra de usuarios de drogas admitidos para desintoxicación (28% de opiáceos), a los 15 años de seguimiento el 24% habían fallecido. Llamativamente, el estado psiquiátrico a los 5 años de seguimiento predecía la mortalidad a los 15 años, mientras que la abstinencia no. Los sujetos que luego fallecieron tuvieron puntuaciones más altas en la SCL-90, en la Impresión Clínica Global-Gravedad y puntajes más bajos en la evaluación global del funcionamiento (con la escala GAF) en el seguimiento de 5 años. Por el contrario, no hubo asociaciones entre el consumo de drogas y los diagnósticos de trastornos de la personalidad antisocial y la mortalidad (Fridell y Hesse, 2006).

Sin embargo, pocos estudios de cohortes longitudinales se han centrado en el impacto de las sustancias de abuso y los trastornos psiquiátricos en la mortalidad prematura. Un estudio identificó predictores de un mayor riesgo de muertes relacionadas con drogas y muertes no relacionadas con drogas en pacientes adictos a diversas sustancias (opiáceos, estimulantes, cannabis, sedantes o hipnóticos, alucinógenos y alcohol) durante varias décadas, con seguimiento de una cohorte consecutiva de 561 adictos (40% de opiáceos) de 1970 a 2006. Las causas de muerte se codificaron de acuerdo con la CIE10 y se clasificaron como muertes relacionadas con drogas o muertes no relacionadas con drogas. De 561 pacientes en la cohorte, el 36,4% habían fallecido durante el seguimiento. La muerte prematura relacionada con las drogas fue predicha por el sexo masculino, el uso de opiáceos o tranquilizantes y el padecimiento de trastornos afectivos o de ansiedad en el primer ingreso (Nyhlén et al., 2006).

## 5. IMPLICACIONES DE LA COMORBILIDAD EN EL PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

### 5.1. IMPACTO CLÍNICO

La importancia de las altas tasas de comorbilidad —los patrones de desarrollo y el mantenimiento mutuo entre diversos trastornos mentales y los trastornos por consumo de sustancias— se pone de relieve por el impacto clínico del emparejamiento de ambos trastornos, ya que afectan al curso y el resultado del tratamiento de los dos trastornos. Y está relacionado con una mayor gravedad de los trastornos, una mayor utilización de servicios sociosanitarios y mayores tasas de recaída, disminuyendo la tasa de recuperación y aumentando la probabilidad de recurrencia del otro trastorno. Por otra parte, la presencia de un trastorno por uso de sustancias asociada a otro psiquiátrico aumenta el riesgo de suicidio en comparación con personas sin trastorno comórbido por uso de sustancias (Fernández Miranda et al., 2008).

Como ya se ha comentado, el primer paso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico inducido por sustancias es la estabilización del trastorno por uso de sustancias. La estabilización se puede conseguir

mediante la abstinencia o mediante el mantenimiento con sustitutivos. Un periodo de estabilización suele acompañarse de la resolución de bastantes síntomas psiquiátricos. El objetivo inicial del tratamiento debería ser conseguir una estabilización durante al menos 2 a 4 semanas. En pacientes que presentan persistencia de la sintomatología del trastorno psiquiátrico después de un periodo de estabilización en su consumo de sustancias debería considerarse que el trastorno psiquiátrico es independiente, es decir, no está inducido. El tratamiento de un trastorno psiquiátrico independiente requiere un plan terapéutico más complicado, con un tratamiento de ambos trastornos de forma simultánea (Fernández Miranda et al., 2008; Tirado et al., 2018). Para ayudar en el diagnóstico existen diversos instrumentos validados en población dependiente entre los que destaca la entrevista PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental disorders).

Los síntomas de ansiedad y depresión son comunes en el inicio del tratamiento de la dependencia de opioides (Torrens et al., 2005; Sáiz et al., 2014). Debido a que los tratamientos con agonistas opiáceos se asocian con mejoras sustanciales en estos síntomas, las intervenciones psicosociales y farmacológicas específicas deben considerarse en ausencia de mejoría (Nunes y Levin, 2004). En situaciones en las que un trastorno psiquiátrico preexistente está bien documentado, un tratamiento específico debe asociarse cuidadosamente después de iniciarse el programa de mantenimiento con opiáceos (PMO).

Los trastornos del sueño, como el insomnio, son comunes en pacientes con TUO y pueden contribuir a los síntomas de ansiedad y depresión así como al uso posterior de opioides u otros medicamentos. En pacientes con TUO y problemas de sueño debe considerarse, al planificar la terapia PMO, que aquellos pacientes que toman metadona o buprenorfina pueden tener un mayor riesgo de trastornos respiratorios nocturnos como la apnea central del sueño, lo que lleva a una somnolencia diurna excesiva y a deterioro cognitivo. Este riesgo respiratorio aumenta aún más con el uso concomitante de benzodiacepinas. El uso de benzodiacepinas está asociado con el riesgo de sobredosis en asociación con el uso de opioides. Es importante preguntar acerca de los problemas del sueño y planear la elección de los medicamentos y el ajuste de la dosis con base en esta información (Fernández Miranda et al., 2008).

Como enfoques integrados y completos, la evaluación y el tratamiento de cualquiera de los trastornos deben comenzar lo antes posible, sin la imposición de periodos de espera arbitrarios de abstinencia y sin un requisito de estabilización psiquiátrica. Tras la estabilización en PMO, se debe volver a evaluar el estado del trastorno psiquiátrico y el plan de tratamiento.

Los agonistas opioides tienen propiedades psicoactivas con utilidad terapéutica en los síntomas psiquiátricos (es decir, con probables efectos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos). La titulación de la dosis, a menudo un aumento, es importante, ya que puede mejorar el TUO y el trastorno psiquiátrico concomitante. La metadona, debido a los efectos sedantes, puede ser la más adecuada para pacientes con ansiedad grave concomitante y con síntomas psicóticos, aunque la hipotensión, los efectos sedantes y la prolongación del QTc pueden potenciarse con algunos medicamentos, como ciertos antipsicóticos y antidepresivos. La buprenorfina, debido a su actividad antagonista  $\kappa$ , puede tener algunas ventajas sobre la metadona en el tratamiento del TUO en personas con depresión (Nunes y Levin, 2004; Maremmani et al., 2011), aunque esto aún debe investigarse más. La elección del tratamiento también está influenciada por las posibles interacciones de los medicamentos agonistas con los psicofármacos para el otro trastorno mental.

Con respecto a las intervenciones psicosociales para personas con enfermedades mentales graves y abuso de sustancias, no se han hallado pruebas irrefutables para apoyar un tratamiento psicosocial sobre otro para reducir el uso de sustancias o mejorar el estado mental. No obstante, existen dificultades metodológicas que dificultan mayor claridad en los resultados (Tiet y Mausbach, 2007; Kelly y Daley, 2013).

En general, los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento psiquiátrico para personas dependientes de opioides han arrojado resultados inconsistentes. Es necesario una reinterpretación de estudios previos que han mostrado por ejemplo una eficacia poco clara de la farmacoterapia psiquiátrica y la provisión de atención clínica con otros nuevos y bien diseñados (Fernández Miranda et al., 2008; Sáiz et al., 2014; Tirado et al., 2018).

## 5.2. CODEPENDENCIA DE TUO CON OTROS TUS

A los pacientes con TUO y otros trastornos por uso de sustancias deben ofrecérseles tratamiento con sustitutivos opiáceos (PMO) en el contexto de la gestión de los otros trastornos por uso de sustancias, especialmente para los que usan ansiolíticos, los que consumen alcohol regularmente o los que consumen cocaína. La atención integrada, con individualización del tratamiento, y especialmente la titulación de dosis del agonista, es fundamental para el éxito, ya que el uso de sustancias concomitante puede reflejar una dosis inadecuada de sustitutivo y empeorar claramente los resultados. En resumen, para los pacientes con TUO en PMO que abusan de otras sustancias, la optimización de la dosis de agonista opiáceo puede ser una palanca para reducir su uso (Fernández Miranda et al., 2008).

Un tercio de los pacientes en mantenimiento con metadona tienen un consumo de alcohol problemático, que se asocia con negativos resultados clínicos. Además, hay que recordar que el consumo crónico de alcohol aumenta el metabolismo de la metadona. A pesar de una literatura controvertida, los PMO con una dosificación adecuada pueden reducir el deseo de alcohol en las personas con dependencia de heroína y de alcohol (Soyka, 2015).

El uso de cocaína, en ocasiones inyectada cuando ha dejado de hacerse con la propia heroína, es relativamente frecuente en los pacientes en tratamiento sustitutivo. Además, la cocaína puede disminuir la concentración plasmática de metadona y buprenorfina, lo que puede afectar negativamente al tratamiento para la dependencia de opioides, especialmente si la dosis no se titula de acuerdo con las necesidades individuales. La buprenorfina sola o asociada con naloxona y naltrexona a una dosis apropiada (al menos 16 mg/d) puede reducir el consumo de cocaína en aquellos con dependencia de cocaína y opioides (Ling et al., 2016).

El coabuso de benzodiazepinas y opioides es habitual, y tiene consecuencias negativas para la salud como sobredosis letales, además de empeorar el resultado del tratamiento. Como otras drogas, las benzodiazepinas se pueden utilizar por diferentes motivos: por ejemplo, para aumentar el efecto sedante de los opioides, para compensar otras drogas (opioides o disminución de alcohol o cannabis), para los síntomas de ansiedad, insomnio, etc. Por ello, se deberían tener prácticas de prescripción más cautelosas y mayor supervisión de uso.



## Comorbilidad por uso de opioides con otros trastornos mentales

### \* TUO + trastornos psicóticos

#### EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los estudios sobre la epidemiología de diagnóstico dual han mostrado la baja frecuencia de trastornos del espectro psicótico en consumidores de heroína. Ya hace décadas que se conoce que la prevalencia de la dependencia de opiáceos en personas con esquizofrenia oscila entre el 4-7% (Arias et al., 1997; Arias et al., 2013). Aunque es parcialmente conocida en estudios realizados con pacientes en tratamiento en programas de mantenimiento con opiáceos, principalmente metadona, la prevalencia de trastornos psicóticos ronda el 12% (Fernández Miranda et al., 2001; Roncero et al., 2011). Sin embargo, se ha hallado en dependientes de opiáceos en mantenimiento con metadona que la ocurrencia acumulada de esquizofrenia durante toda la vida no excedía las estimaciones de la población general, y aproximadamente el 4% de la cohorte ya tenía un diagnóstico previo de algún trastorno psicótico (Lev-Ran et al., 2013). Un estudio en pacientes con diagnóstico dual mostró un diagnóstico de psicosis crónica en el 15,5% de adictos a heroína (Jung et al., 2016). En general, el perfil del psicótico adicto a la heroína en su primer intento de tratamiento muestra un mayor nivel de gravedad de los síntomas globales y menor duración de la historia adictiva que sus pares no psicóticos (Maremmani et al., 2010a).

Sin embargo, otros estudios han informado de tasas más altas de comorbilidad en determinadas condiciones. Así, la concurrencia de psicosis y abuso de anfetaminas, cannabis u opiáceos durante un periodo de 15 años era inferior al 6% en consumidores de opiáceos, aunque la tasa de comorbilidad para los adictos a opiáceos aumentó significativamente de 7,2 a 20,2% cuando el abuso de alcohol también estaba presente (Torrens et al., 2015).

El consumo de opiáceos en pacientes con esquizofrenia se ha relacionado con una reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo, dado su posible efecto antipsicótico, y un empeoramiento en periodos de abstinencia. También se debe considerar el riesgo de abuso o dependen-

cia de los analgésicos opioides en estos pacientes. Aunque estos datos demuestran una asociación consistente entre los trastornos mentales y el uso de opiáceos, en general los estudios han demostrado una baja tasa de comorbilidad entre la esquizofrenia y el abuso de opiáceos, algo que podría respaldar la hipótesis de que las personas con psicosis están demasiado discapacitadas para manejar las demandas de mantener un costoso abuso de opiáceos (Sullivan et al., 2006).

Por otro lado, hay informes sobre episodios psicóticos relacionados con la abstinencia de opiáceos y otros indican que la disminución gradual de metadona en sujetos afectados por episodios psicóticos previos fue seguida de recaídas psicóticas. Aunque es poco común, se ha descrito psicosis tras la interrupción del tratamiento con buprenorfina u otros opioides; por lo general, desapareció después de la reintroducción del opiáceo (Shreeram et al., 2001; Weibel et al., 2012).

Por otra parte, ha habido pocos estudios que examinen la asociación entre la enfermedad mental y el abuso de opiáceos recetados, pero la evidencia preliminar sugiere una fuerte asociación. Los procesos neurobiológicos involucrados en la psicosis y el abuso de opiáceos pueden explicar parcialmente esta asociación (Sullivan et al., 2006). A pesar de la evidencia convincente del crecimiento en el uso indebido de opiáceos y la posible relación con la enfermedad mental, los pacientes con trastornos mentales y abuso de sustancias se excluyen de forma rutinaria de los ensayos clínicos, lo que hace imposible comprender mejor estos fenómenos. En un estudio reciente, los pacientes con un trastorno mental tenían más probabilidades que aquellos sin él de iniciar el uso de opioides recetados durante un seguimiento de tres años. Las personas con trastornos psiquiátricos también eran más propensas a usar opioides a largo plazo, tal vez porque estos trastornos se asocian con mayores tasas de síntomas psicológicos y físicos (Kern et al., 2014).

Estudios de grandes muestras representativas de EE.UU. han demostrado fuertes asociaciones entre el uso indebido de opiáceos y problemas de salud mental, específicamente depresión y trastornos de ansiedad. Si bien no existen datos actuales que examinen la tasa de dependencia de opiáceos recetados entre personas con esquizofrenia o trastornos psicóticos, el abuso concurrente de estas sustancias es casi tres veces más alto en individuos con esquizofrenia que en la población general (Jung et al.,

2016). Los pacientes con trastornos mentales generalmente han sido excluidos de los ensayos aleatorizados para evaluar la efectividad de los opioides para el dolor crónico, pero los resultados de estudios observacionales sugieren una relación entre el aumento de la prescripción y el abuso de opioides en esta población. La dependencia opioide se asocia fuertemente con la combinación de edad más temprana, antecedentes de depresión, uso actual de medicación psicotrópica y dolor crónico (Sullivan et al., 2006). Hasta la fecha, no se han realizado estudios controlados que examinen el uso de opiáceos recetados en la esquizofrenia.

### HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

Aunque hay cierta evidencia de correlaciones entre el uso de sustancias y el inicio de la psicosis para la mayoría de las sustancias de abuso, esta conexión es menos clara para los opiáceos. Algunos autores han planteado la hipótesis de una participación directa de los neuropéptidos opioides en la fisiopatología de los trastornos psicóticos. La dependencia de drogas y la esquizofrenia comparten características comunes, que incluyen cambios en la cognición, la emoción, la motivación y la reactividad al estrés. Puede haber vías neuronales comunes entre la dependencia de drogas y la esquizofrenia, sugeridas por la alta comorbilidad que existe entre estos dos trastornos. La neurotransmisión está modulada por los receptores opioides  $\kappa$  y los péptidos dinorfina, que se encuentran en diversas regiones del cerebro. Los péptidos biológicamente activos, péptidos dinorfinicos, se unen con gran afinidad a receptores opiáceos y no opiáceos. Los defectos en estos sistemas pueden contribuir a la dependencia y a la enfermedad mental grave (Stefano et al., 2012).

También es conocida la actividad antidopaminérgica de la metadona, como se documenta por el aumento de la prolactina sérica después de su administración, siendo propuesta como tratamiento en los casos de esquizofrenia resistentes a los antipsicóticos (AP). Además, cuando se combinan con metadona, dosis bajas de antipsicóticos controlan los síntomas psicóticos (Pacini y Maremmani, 2005). La eficacia antipsicótica de los opiáceos está respaldada por el hecho de que el mantenimiento con metadona parece prevenir las recaídas psicóticas. Además, se ha descrito cómo la disminución gradual de metadona fue seguida por recaídas

psicóticas. Este hallazgo terapéutico está en línea con la ya comentada actividad antidopaminérgica de la metadona. Además, la baja frecuencia de cualquier recurrencia de episodios psicóticos hace que sea difícil reconocer los trastornos esquizofrénicos, posiblemente relacionados con trastornos por consumo de sustancias, en pacientes que están recibiendo tratamiento con metadona (Kern et al., 2014).

En un estudio con pacientes adictos a la heroína ingresados por un episodio psicótico, un aumento de la metadona o el inicio de tratamiento con ella fueron efectivos para el control de síntomas psicóticos, con prescripción de dosis más bajas de AP. El impacto positivo del agonismo opiáceo puede ser la razón del uso regular de heroína en algunos casos, que no solamente puede ser estabilizado con tratamiento con agonistas, sino que también puede ser efectivo para que estos pacientes comiencen tratamiento antes y permanezcan en él más tiempo. De hecho, esos pacientes pueden tener una motivación independiente para buscar tratamiento para su conducta adictiva y mejorar el cumplimiento (Gerra et al., 2006).

Por otro lado, se ha descrito que la desintoxicación ultrarrápida de opiáceos puede precipitar un episodio psicótico, aunque es poco frecuente; igual sucede con la psicosis que se produce después de la interrupción del tratamiento con metadona o buprenorfina, especialmente en sujetos afectados por psicóticos previos. Y por lo general desaparecen tras la reintroducción de buprenorfina o metadona (Cobo et al., 2006; Karila et al., 2008).

En varios estudios, la prevalencia de síntomas psicóticos asociados con el uso de opiáceos, que abarca un espectro que va desde los usuarios sin diagnóstico a los que tienen dependencia grave, oscila entre el 6,7% y el 52,2%. Un estudio en 574 pacientes con diagnóstico dual mostró un diagnóstico de psicosis crónica en el 15,5% de los pacientes dependientes de heroína. El perfil temperamental parece jugar un papel crucial al comienzo del uso de sustancias. Los rasgos ciclotímicos y, en menor grado, la irritabilidad, pueden representar el perfil temperamental de los adictos a la heroína, independientemente de la comorbilidad, y tienden a coincidir con conceptualizaciones previas que postulan la «búsqueda de sensaciones» y la «búsqueda de novedad».

En una evaluación de diagnóstico psiquiátrico de pacientes que ingresan en tratamiento, se estudió distinguir entre los pacientes que comen-

zaron el consumo de heroína después del inicio de los trastornos psiquiátricos y los que habían sufrido trastornos psiquiátricos después del inicio de su hábito de consumo de drogas. Entre los primeros, los trastornos psicóticos y los trastornos de ansiedad fueron los mejor representados, y se relacionaron con una tendencia hacia síntomas adictivos menos graves. El segundo grupo estaba formado principalmente por pacientes que padecían trastornos del estado de ánimo y que presentaban síntomas adictivos más graves. Esta secuencia de tiempo es coherente con la idea de que algunos trastornos pueden conducir al uso de la heroína por «automedicación». Los pacientes que sufrían un deterioro temprano de sus trastornos psiquiátricos debido al desequilibrio por uso de opiáceos, se beneficiarán más directamente del efecto equilibrador de los opiáceos en un tratamiento con agonistas (Maremmani et al., 2010a).

## CLÍNICA

El perfil de los psicóticos adictos a la heroína en su primer intento de tratamiento muestra un nivel más alto de gravedad global de los síntomas, incluso cuando se combinan con síntomas adictivos menos graves y una duración más corta de la historia adictiva que sus pares no psicóticos. Se puede especular que la presencia de antecedentes psicóticos que subyacen al consumo de opiáceos conduce a un empeoramiento temprano del estado mental global a través del uso de opiáceos de acción rápida, y pueden beneficiarse de la estabilización de opiáceos mediante tratamiento agonista. En otras palabras, el uso a largo plazo de los agonistas opiáceos puede ser efectivo en el tratamiento de los síntomas psicóticos en pacientes que luego se convirtieron en adictos a la heroína a través de una conducta de automedicación (Maremmani et al., 2014).

La desintoxicación ultrarrápida de opiáceos es un procedimiento que utiliza altas dosis de antagonistas de opiáceos para alcanzar la abstinencia rápidamente y podría precipitar un episodio de psicosis, aunque no es frecuente. Se han descrito psicosis que ocurren después de la interrupción de la buprenorfina. La presentación clínica se caracterizó por delirios místicos y paranoides e intensa alucinación auditiva (Shreeram et al., 2001). También se ha descrito episodio psicótico tras abstinencia a buprenorfina (Weibel et al., 2012) y a tramadol (Chen et al., 2015).

La adicción a opiáceos se asocia con una alta morbilidad y un mayor riesgo de muerte prematura. La comorbilidad con la psicopatología psicótica también es probable que se asocie con una mayor mortalidad en personas con antecedentes de adicción a los opiáceos. La abstinencia a largo plazo del consumo de opioides se asocia con una menor morbilidad y un mejor ajuste social (Sørensen et al., 2005). Un estudio mostró que la mortalidad a los 15 años asociada con la abstinencia estable se redujo en un 56% en comparación con la continuación en el consumo de drogas. La hospitalización por psicosis comórbida no se asoció con la mortalidad. Se encontró una tasa mucho más alta de trastorno psicótico (aproximadamente 8%) en esta cohorte de personas con antecedentes de adicción a opiáceos que la encontrada en dependientes de opiáceos en mantenimiento de metadona. El motivo de esta discrepancia no está del todo claro. Por otro lado, en un estudio sobre 312 muertes por sobredosis de opiáceos, un 6% de los sujetos tenían diagnóstico de esquizofrenia, lo que supone una prevalencia muy superior a la población general (Watkins et al., 2019).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del episodio psicótico es eminentemente clínico, y siguiendo los criterios CIE y DSM para ambos trastornos por separado. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre trastorno primario e inducido teniendo en cuenta la posibilidad de que se produzca en un contexto de abstinencia de opiáceos y de que exista policonsumo (estimulantes, cannabis). Como en ocasiones puede presentar ciertas dificultades el diagnóstico diferencial de una intoxicación por psicoestimulantes o la clínica abstinecial de opiáceos, merece la pena realizar la valoración en la primera cita y demorar el diagnóstico a posteriores entrevistas para tener criterio suficiente.

En este sentido, el criterio temporal (si el trastorno psicótico aparece en primer lugar se trata de un trastorno primario; si el paciente empieza a consumir antes es probable que sea inducido) es útil, aunque no siempre es posible determinar el orden de aparición, al hacerlo en edades parecidas. También la persistencia de los síntomas en abstinencia: cuando el trastorno no mejora con abstinencia mantenida juega a favor de un

cuadro primario. Y, finalmente, cuando la aparición de los síntomas tiene relación con un cambio en el patrón de consumo indica en general que se trata de un trastorno inducido. No hay que olvidar la existencia de antecedentes familiares psicóticos, que apuntarían a un trastorno primario (Fernández Miranda et al., 2008).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### • Opioides en el tratamiento de la psicosis:

Se sabe que una dosis de morfina bloquea los receptores de dopamina y estimula la secreción de prolactina, y que los agonistas opiáceos inducen efectos similares a los AP en el sistema endocrino, como la hiperprolactinemia y la supresión de la actividad suprarrenal. Los antipsicóticos típicos y los opiáceos actúan sobre la transmisión dopaminérgica, aunque en diferentes rutas. La buprenorfina ha demostrado que es activa contra las alucinaciones y las ideas delirantes con rapidez (Stefano et al., 2012).

Los receptores selectivos de  $\kappa$ -agonistas (como la pentazocina), tienen propiedades psicomiméticas, en línea con el hallazgo de que los niveles de las endorfinas  $\kappa$ -agonistas selectivas están relacionadas con la gravedad de los síntomas en personas con esquizofrenia. El antagonismo opiáceo también se consideró en relación con los síntomas psicóticos. Por ejemplo, la administración de naloxona produjo una mejoría de los síntomas en pacientes con esquizofrenia, aunque los resultados no fueron homogéneos. Pero un estudio mostró que los sujetos que padecían trastornos psicóticos independientes eran más propensos a abandonar el tratamiento con naltrexona (Maremanni et al., 2014). El impacto negativo del antagonismo opiáceo en la psicosis se evidencia porque los síntomas psicóticos empeoran durante el tratamiento con naltrexona a largo plazo. Así, la interacción entre antagonismo opiáceo, trastornos psicóticos y adicción a opiáceos parece desfavorable (Maremanni et al., 2014).

Los psicóticos adictos a la heroína deben incluirse en mantenimiento con metadona, pues facilita la prevención de recaídas en individuos que tienen una historia de episodios psicóticos. En ellos, la eliminación gradual de la metadona puede provocar brotes psicóticos, como ya se ha comentado, estando este hallazgo terapéutico en línea con su actividad antidopaminérgica (Cobo et al., 2006). Hay que recordar que el uso de la

metadona se ha propuesto como un tratamiento en casos de esquizofrenia que han demostrado ser resistentes a los medicamentos tradicionales, y que las dinorfinas  $\kappa$ -agonistas están relacionadas con la gravedad de los síntomas esquizofrénicos, por lo que el tratamiento de mantenimiento con metadona puede servir como prevención de recaídas en sujetos psicóticos (Tejeda et al., 2012). Aunque la aparición de síntomas psicóticos es poco frecuente en la abstinencia de la heroína, la interrupción abrupta de la metadona puede producir un rebote dopaminérgico de inicio tardío. Así, en adictos a la heroína hospitalizados por un episodio psicótico agudo, el aumento de la dosis de metadona o el inicio del tratamiento con ella fue efectivo en el control de los síntomas psicóticos incluso con menor dosis de antipsicóticos (Pacini y Maremmani, 2005).

En resumen, en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en pacientes psicóticos, los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos son más recomendables que la desintoxicación. En ocasiones se ha utilizado la metadona o la buprenorfina con el fin de potenciar su efecto terapéutico como antipsicótico añadido al tratamiento antipsicótico de base. Varios estudios han sugerido la ventaja de combinar medicamentos antipsicóticos y agonistas opioides apropiados con un apoyo psicosocial intensivo para individuos con esquizofrenia concurrente y trastornos por uso de opiáceos (Maremmani et al., 2010b).

En definitiva, se ha descrito un posible efecto beneficioso de la metadona sobre la psicosis y esta puede ser utilizada en psicóticos dependientes de opiáceos como potenciador del tratamiento antipsicótico. Por ese mismo motivo, se debe ser muy cauteloso en la retirada de metadona en estos pacientes, por el riesgo de una posible descompensación psicótica. Aunque en pacientes dependientes de opiáceos ya se ha demostrado la eficacia de la metadona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, especialmente en pacientes psicóticos dependientes de opiáceos estaría indicada como de primera elección (Fernández Miranda et al., 2008).

También la buprenorfina es efectiva en la reducción del consumo de opiáceos ilegales, pues reduce los efectos negativos del consumo de drogas y disminuye la mortalidad de estos pacientes. Presenta una buena tolerancia clínica sin mostrar interacciones significativas con otros fármacos como los antipsicóticos, por lo que puede ser una alternativa a la metadona en pacientes esquizofrénicos duales (Gerra et al., 2006).

Incluso se ha descrito su posible efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos que no recibían tratamiento antipsicótico. La buprenorfina podría ser de elección en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en pacientes duales, tal y como algunos estudios apuntan (Kern et al., 2014), aunque no hay evidencia científica específica suficiente. Con respecto a la buprenorfina, pocos estudios han incluido pacientes con esquizofrenia. No obstante, en un estudio con buprenorfina en pacientes con dependencia de heroína y enfermedad mental (el 6,3% con diagnóstico de esquizofrenia), estos pacientes parecían menos receptivos al tratamiento con buprenorfina que aquellos con otras enfermedades mentales, y mostraron la tasa de retención más baja (7,7%) después de 12 meses de tratamiento (Gerra et al., 2006).

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

En resumen, la metadona y la buprenorfina son el tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos moderado-grave, pero no hay evidencia científica específica suficiente en pacientes con esquizofrenia y Tuo, aunque sí estudios naturalísticos y consenso de expertos que lo avalan. La naltrexona se recomienda como fármaco de segunda elección en estos pacientes, y ha mostrado semejante efectividad que en personas adictas sin esquizofrenia (Fernández Miranda et al., 2008). El nalmefeno es la reciente alternativa de tratamiento, en especial si consideramos inicialmente la disminución del consumo, la reducción de daños y la motivación para el cambio, aunque solo tiene indicación en dependencia de alcohol.

#### • Antipsicóticos en comorbilidad psicosis-Tuo:

En pacientes con esquizofrenia, y aunque pequeños consumos pueden motivar exacerbaciones clínicas o abandonos de tratamiento, se requiere flexibilidad en los objetivos, sin renunciar a la abstinencia. En general, el tratamiento farmacológico es similar al que se realiza en los pacientes con esquizofrenia sin TUS. No obstante, debe considerarse la necesidad

de dosis altas, su elevada sensibilidad a los efectos secundarios de los antipsicóticos, las interacciones entre AP y drogas y también las altas tasas de incumplimiento. Además, no debe olvidarse que los pacientes con VIH/sida tienen más riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) y de disminución del rendimiento cognitivo por efectos anticolinérgicos.

Dadas las características de estos pacientes, hay que pensar en antipsicóticos con baja tasa de síndrome metabólico, de disfunción sexual, poco sedantes (para situaciones de conducción o mal uso), con pocas interacciones y de fácil y cómoda posología. Además, hay que considerar la patología orgánica y las repercusiones del tratamiento antipsicótico sobre la misma: obesidad, síndrome metabólico, cardiopatía, HTA, hepatopatía, nefropatía, etc. Si hay diabetes y dislipemia, es mejor evitar clozapina, olanzapina y quetiapina. Si existe hipotensión arterial, conviene evitar clozapina y quetiapina. Si aparece alteración del QTc, mejor evitar ziprasidona (Fernández Miranda et al., 2008).

El haloperidol ha mostrado incidencia sobre el aumento en el *craving* de sustancias. En términos generales, los AP de 1.ª generación (APG) tienen mayor afectación funcional de la corteza prefrontal, por lo que favorecen el deterioro de la capacidad ejecutiva. Los de 2.ª generación (ASG) respetan más el funcionamiento de la corteza prefrontal, sin provocar deterioro de la capacidad ejecutiva o afectándola más levemente. Y no aumentan el *craving*, al no favorecer el refuerzo dopaminérgico. Los APG pueden aumentar el consumo al disminuir la dopamina, lo que provocaría anhedonia y apatía, incrementando el *craving*. Al bloquear los receptores D2 disminuyen los efectos del consumo, y suelen ser rechazados por estos pacientes. Este bloqueo provoca hipersensibilización D2. Al consumir drogas aumenta la dopamina, desplazando al AP, lo que aumenta sus efectos, siendo muy reforzante. Los ASG no producen sensibilización tan intensa, disminuyen el *craving* a corto plazo por atenuar efectos reforzantes y, a medio, por ausencia de hipersensibilidad D2 (Azorín et al., 2016).

No conviene usar AP con efectos anticolinérgicos ni tampoco anti-histamínicos, pues favorecen el excesivo aumento de peso y la sedación. Además, reducen el umbral convulsivo, lo que es importante en la privación de benzodiazepinas, de uso extraterapéutico tan frecuente entre adictos a opiáceos. No hay que olvidar posibles interacciones. Haloperi-

dol, olanzapina, risperidona y aripiprazol pueden aumentar las concentraciones de metadona, por interacción con  $cyp_{2D6}$ , y la clozapina puede aumentar la concentración de metadona por interacción con  $cyp_{2D6}$  y  $cyp_{3A4}$  (Fernández Miranda et al., 2008).

A pesar de escasos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cada vez más datos recomiendan los ASG en pacientes duales por su mayor seguridad y tolerabilidad, y por su posible utilidad en la disminución del consumo. A causa de lo anterior, los APG están relegados por aquellos. Y, aunque no existen datos irrefutables sobre los AP ILP (inyectables de liberación prolongada) como tratamiento de elección, cada vez más se recomiendan ASG ILP (risperidona, paliperidona, aripiprazol). La clozapina presenta igual efectividad en pacientes psicóticos resistentes con TUS y sin este. Sin embargo, la obligación de controles hemáticos favorece el uso de otros AP (Azorín et al., 2016).

Entre los antipsicóticos de segunda generación, los que tienen más estudios sobre su efectividad en pacientes con comorbilidad de trastorno por uso de opioides con trastornos psicóticos son risperidona (Casas et al., 2001) y aripiprazol (Bruno et al., 2014). Como se ha comentado, la clozapina no se considera fármaco de primera elección debido a la presencia de efectos adversos y a la necesidad de realizar una estrecha vigilancia, aunque es el único AP que ha mostrado ser eficaz en pacientes duales, aunque no específicamente en TUO y esquizofrenia.

Se ha hallado que la risperidona disminuye las recaídas, el *craving* y la frecuencia de consumo, a la vez que aumenta la adherencia y mejora la clínica psicótica en pacientes con TUO comórbido (Casas et al., 2001). Aunque el aripiprazol tiene indicación europea solo para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, un estudio planteó que la combinación de aripiprazol con topiramato podría ser efectiva en pacientes dependientes de opiáceos con trastorno esquizoafectivo (Bruno et al., 2014). En general, el aripiprazol se ha mostrado como seguro y bien tolerado al mismo tiempo que ha ofrecido resultados positivos en pacientes con esquizofrenia y dependencia de sustancias, incidiendo en la disminución del *craving* en relación con la mejoría de los síntomas psicóticos y, previamente, en la reducción de los efectos reforzantes de varias sustancias de abuso. Utilizado para disminuir el consumo de drogas, los estudios indican que es más eficaz que el placebo y que podría

ser especialmente eficaz en sujetos con dificultades en el control de su impulsividad (Beresford et al., 2017).

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada mejoran el cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes psicóticos duales según algunos estudios naturalísticos y consenso de expertos, pero no existe ningún ECA específico en TUO. En resumen, se recomiendan los AP ILP de segunda generación debido a su mejor perfil de efectos adversos y por favorecer la adherencia terapéutica (Fernández Miranda et al., 2008; Azorín et al., 2016). Además, dado que los pacientes psicóticos con TUS presentan mayor sensibilidad a los efectos extrapiramidales, a veces es difícil conseguir dosis adecuadas de fármaco que sean tolerables, y pueden necesitar dosis de AP más altas, por lo que se utilizan de primera elección los ASG, cuyo perfil de efectos secundarios es más favorable, y especialmente en su formulación inyectable de larga duración (Fernández Miranda y Díaz, 2017).

Un estudio sugiere que la efectividad del tratamiento con aripiprazol inyectable mensual de liberación prolongada (AM 400 mg) en cuanto a calidad de vida y funcionalidad no está comprometida por el uso concomitante de drogas, incluidos los opiáceos. En contraste, los pacientes que recibieron palmitato de paliperidona dieron más positivos en los controles de drogas en orina y mostraron peor calidad de vida. La diferencia podría relacionarse con la actividad agonista parcial de AM 400, que puede afectar el sistema de recompensa dopaminérgico (Naber et al., 2015).

## TRATAMIENTO PSICOSOCIAL

En una revisión sobre intervenciones psicosociales para personas con enfermedades mentales graves y abuso de sustancias (59 estudios, 36 ECA), los autores mostraron que los tratamientos psiquiátricos y psicológicos habituales tanto para las conductas adictivas como para los trastornos psicóticos son eficaces en estos pacientes. En un metaanálisis (25 ECA) que evaluó los efectos de las intervenciones psicosociales sobre la reducción del consumo de sustancias (incluyendo opiáceos) en personas con una enfermedad mental grave (incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor y excluyendo trastornos de personalidad

y tabaquismo) no se hallaron pruebas irrefutables que apoyaran un tratamiento psicosocial sobre otro para reducir el uso de sustancias o mejorar los síntomas psicopatológicos de las personas con trastornos mentales graves. Además, existían dificultades metodológicas que obstaculizaban una conclusión clara al respecto. No obstante, el tratamiento integrado es el más recomendado, ya que facilita la adherencia, disminuye el número de ingresos hospitalarios y reduce el consumo de drogas (Tiet y Mausbach, 2007).

En general, las terapias de baja intensidad y exigencia y poco estructuradas (intervenciones motivacionales) facilitan la disminución del consumo y la mejoría de los síntomas psicopatológicos en poblaciones con carencias extremas (personas sin hogar, inyectores activos, etc.). Y la combinación de entrevista motivacional (EM), terapia cognitivo-conductual (TCC) e intervenciones familiares mejora evolución de pacientes con esquizofrenia y TUS. La TCC ha mostrado eficacia a corto plazo para disminuir el uso de drogas y mejorar las relaciones familiares en adolescentes con doble diagnóstico, independientemente de la psicopatología asociada. Las técnicas de manejo de contingencias son altamente recomendables, sobre todo cuando se utilizan dentro de programas de tratamiento más amplios. La EM parece más indicada para el consumidor con mayor deterioro cognitivo (Drake et al., 2008).

La eficacia del tratamiento conductual para el abuso de sustancias con grave y persistente enfermedad mental (BTSAS), que se llevó a cabo en centros de tratamiento para dependencia de drogas (cocaína, heroína o cannabis) y enfermedades mentales graves (casi la mitad psicóticos), fue demostrada tanto en resultados de orina, permanencia en el tratamiento, disminución de hospitalización y mejora de la calidad de vida (Bellack et al., 2006).

## \* TUO + trastornos afectivos

### EPIDEMIOLOGÍA

Es bien conocida la alta prevalencia de los trastornos afectivos y los trastornos por uso de sustancias en la población general a lo largo de la vida, en ambos casos alrededor del 15-20% (Lazareck et al., 2012). Aproximadamente un 20% de la población con un trastorno por uso de sustancias padece un trastorno del estado de ánimo comórbido (Conway et al., 2006). La comorbilidad entre los trastornos por uso de sustancias y la depresión mayor es la más común, con prevalencias entre el 25-65% de trastornos afectivos entre pacientes con TUS (Martins et al., 2012). Esta comorbilidad determina una mayor discapacidad, peor calidad de vida, mayor duración de la enfermedad y uso de recursos y peor respuesta a los tratamientos.

En cuanto a la dependencia de opiáceos y los trastornos afectivos, se ha descrito una relativamente importante prevalencia (Peles et al., 2007; Edlund et al., 2015; Olfson et al., 2017). En España hay diversos estudios epidemiológicos que muestran la elevada comorbilidad entre el trastorno por uso de opiáceos y los trastornos afectivos. La depresión tiene una prevalencia de entre el 7 y el 54% en población dependiente de opioides. Y, en concreto, en pacientes con tratamiento sustitutivo de opiáceos se encontraba entre el 10-30% (Fernández Miranda et al., 2001; Roncero et al., 2011). Esta disparidad en las cifras de prevalencia se debe fundamentalmente a grandes diferencias entre los estudios con diferentes grupos de pacientes en procedencia, metodologías, etc. (Peles et al., 2007; Olfson et al., 2017).

Los estudios epidemiológicos también muestran diferencias por género en cuanto a la patología psiquiátrica comórbida más frecuente: en varones hay mayor frecuencia de trastornos psicóticos y trastorno bipolar, y en todos los estudios son con mayor frecuencia policonsumidores, mientras que en mujeres son más frecuentes los trastornos afectivos del tipo depresivo y los trastornos de ansiedad. Las mujeres son con mayor frecuencia consumidoras de opiáceos como única sustancia de abuso. La depresión mayor comórbida con TUS es hasta 2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (Roncero et al., 2011; Edlund et al., 2015).

Por otra parte, resultados recientes sugieren que el riesgo de aparición de depresión aumenta con una mayor duración del uso de analgésicos opioides. La aparición de la depresión relacionada con los opioides se asocia con una mayor duración del uso, pero no con la dosis. Los pacientes y los profesionales deben ser conscientes de que el uso de analgésicos opiáceos durante más de 30 días supone el riesgo de una depresión. El uso de analgésicos opioides, no solo el dolor, se debe considerar una fuente potencial cuando los pacientes reportan estado de ánimo deprimido. Por otro lado, la prescripción de opioides dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico de pacientes con depresión (Scherrer et al., 2016).

Un estudio demuestra que los adultos con trastornos del estado de ánimo tienen más probabilidades de comenzar una nueva terapia con opiáceos y continuarla a largo plazo para las condiciones de dolor agudo y crónico. Los adultos con trastornos del estado de ánimo usan desproporcionadamente opioides para una gran variedad de tipos de dolor (Halbert et al., 2016). Grattan et al. (2012) se plantean examinar si existe una asociación entre la depresión y el uso indebido de opiáceos en pacientes que reciben opiáceos de prescripción que no tienen antecedentes de abuso de sustancias. Hallan que, en comparación con los pacientes que no estaban deprimidos, los pacientes con depresión moderada o grave tenían 1,8 y 2,4 veces más probabilidad, respectivamente, de hacer un mal uso de sus medicamentos opioides para síntomas diferentes al dolor. En conclusión, en pacientes sin historial de abuso de sustancias, los síntomas depresivos se asocian con mayores tasas de abuso de opioides.

## HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

Desde hace tiempo existen estudios que señalan la existencia de una base neurobiológica común para explicar la frecuente comorbilidad entre el trastorno afectivo y la dependencia de opioides. Estaría basada en la actividad del receptor opioide y su implicación en la regulación del humor, así como en el establecimiento de la dependencia a opioides. Se postula que la relación con los trastornos afectivos viene dada por la actividad del receptor opioide, en concreto el subtipo  $\kappa$  (Tejeda et al., 2012). De este subtipo  $\kappa$  existen 3 variantes. Todas actúan cerrando los canales del calcio de localización presináptica y, en consecuencia, inhibiendo la libe-

ración de otros neurotransmisores o neuropéptidos como el glutamato. Es responsable de la disforia que producen los opioides y también de la analgesia espinal. Es un ligando natural para la dinorfina. Su acción está directamente relacionada con la recompensa y la regulación frente al estrés (Li et al., 2016).

Los receptores  $\kappa$  se sobreactivan en situaciones de estrés o en presencia de consumo crónico de drogas de abuso. Esta activación de los receptores  $\kappa$  se relaciona con un aumento de los niveles de dinorfina, que se manifiesta con el bloqueo de la liberación de glutamato. El glutamato es un neurotransmisor implicado en diversos circuitos cerebrales, relacionado con la plasticidad neuronal, las funciones ejecutivas y que llega a reducir los niveles de dopamina en diversas áreas del cerebro. Al final se traduce en anhedonia, ánimo depresivo y estados de ansiedad (Tirado et al., 2018). Otra evidencia de la relación entre el receptor  $\kappa$  y la depresión es el hecho de que el antagonismo del receptor  $\kappa$  tenga efectos antidepressivos. Este efecto es conocido hace años y, de hecho, se ha explorado esta vía con fármacos que actúan sobre el receptor opioide como posible tratamiento para el trastorno depresivo resistente a otros tratamientos (Lazareck et al., 2012).

Se han descrito cuadros maniacos precipitados por síndrome de abstinencia a opiáceos (Shariat et al., 2013). Y cuadros psicóticos tras uso de tramadol en pacientes con trastorno bipolar (Chen et al., 2015). También se ha reportado elevación del ánimo con opioides en pacientes con TB. Y se ha registrado un uso más intensivo y prolongado de opiáceos (de prescripción médica) en pacientes con trastornos afectivos (Halbert et al., 2016).

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

En una primera valoración se ha de descartar que la clínica sea consecuencia directa tanto de la intoxicación como de la abstinencia o el consumo prolongado. En ocasiones puede presentar ciertas dificultades el diagnóstico diferencial de una intoxicación por psicoestimulantes en adictos a opiáceos y un episodio maniaco o la clínica abstinencial en una dependencia crónica de opiáceos y una depresión. Vale la pena realizar la valoración en la primera cita y demorar el diagnóstico a una segunda

entrevista para tener perspectiva suficiente. Para diferenciar si se trata de un trastorno afectivo primario o inducido existen una serie de criterios que nos ayudan, ya que la clínica por sí sola es indistinguible en muchos casos (Fernández Miranda et al., 2008; Tirado et al., 2018):

- **Criterio temporal:** si el trastorno afectivo aparece en primer lugar se trata de un trastorno afectivo primario; si el paciente empieza a consumir antes es probable que sea inducido. No siempre es posible determinar el orden de aparición, ya que ambos trastornos suelen aparecer en rangos de edad parecidos.
- **Persistencia de los síntomas en abstinencia:** cuando el trastorno no mejora con la abstinencia también va a favor de cuadro primario.
- **Criterio del consumo:** cuando la aparición de los síntomas tiene relación con un cambio en el patrón de consumo tanto en el aumento como en la disminución nos indica que se trata de un trastorno inducido.
- **Antecedentes personales:** si ha habido episodios de manía o depresión mayor en la historia personal del paciente en ausencia de consumo, nos orientará a un trastorno primario.
- **Criterio del tratamiento:** cuando hay buena respuesta al tratamiento antidepresivo, también apoya el diagnóstico de trastorno primario.
- **Antecedentes familiares:** tanto de depresión como de trastorno bipolar, nos orientan hacia la existencia de una vulnerabilidad genética.

Criterio	TRASTORNO AFECTIVO PRIMARIO	TRASTORNO AFECTIVO INDUCIDO
Temporal	El trastorno es previo al inicio del consumo	Los síntomas parecen en fase de consumo activo o de cambio de patrón
De consumo/abstinencia	Los síntomas persisten a pesar de la abstinencia mantenida	Los síntomas aparecen cuando hay síndrome de abstinencia o disminución brusca del consumo
	La clínica aparece en ausencia de consumo o en fase de consumo estable	
Vulnerabilidad genética	Antecedentes familiares de trastorno afectivo	No hay antecedentes
Respuesta a AD	Buena	Parcial

Es importante destacar que en el caso de la depresión es más frecuente que en pacientes dependientes de opiáceos se trate de una depresión primaria y no inducida, aunque podemos encontrar ambos episodios a lo largo de la vida de un mismo paciente (Tirado et al., 2018).

La presencia de esta doble patología supone una peor evolución tanto del TUS como del trastorno afectivo, supone mayor riesgo de recaída en el consumo, mayor riesgo suicida y mayor riesgo también de comorbilidades médicas. La ideación suicida en pacientes adictos está directamente relacionada con la depresión, siendo de vital importancia la valoración y exploración por parte del terapeuta. De hecho, la depresión mayor se ha demostrado como un factor de riesgo de recaída en el consumo tras una desintoxicación hospitalaria (Fernández Miranda et al., 2008).

El diagnóstico del episodio afectivo es eminentemente clínico, y siguiendo los criterios CIE y DSM para ambos trastornos por separado. Se deberá realizar una entrevista clínica con detenimiento y valorar la existencia de criterios diagnósticos similares a los de la depresión o el trastorno bipolar. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre trastorno primario e inducido teniendo en cuenta los criterios mencionados anteriormente para diferenciar ambos trastornos. Este aspecto es importante ya que, como se ha mencionado, los trastornos primarios responden bien al tratamiento antidepressivo, lo que apoya un tratamiento precoz independientemente de la situación de consumo. Además, dará información valiosa sobre el pronóstico y evolución.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos afectivos en pacientes dependientes de opiáceos debe tener en cuenta ambos trastornos: debe tratarse la adicción, aunque el paciente se halle en un episodio depresivo, de manera intensiva y con abordaje multidisciplinar; y un episodio depresivo o un episodio maniaco deben tratarse independientemente de que el paciente esté en situación de consumo activo. El uso de sustancias no es una limitación para el tratamiento del trastorno afectivo. El tratamiento debe contemplar el abordaje farmacológico y el psicoterapéutico (Fernández Miranda et al., 2008; Tirado et al., 2018).

## • Tratamiento farmacológico

### *Opiáceos y depresión*

A partir de la década de 1950, y hasta posteriores restricciones legales en los 70, se utilizaron opiáceos en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo debido a su acción antidisfórica, siendo los opiáceos de acción prolongada indicados en la depresión. Hay que recordar que el sistema opioide juega un papel en la patogénesis de la depresión misma (Lazareck et al., 2012). Además, en el tratamiento electroconvulsivo se encontró que se producía una mejora en los parámetros del estado de ánimo, que estaba vinculado al aumento de los niveles de endorfina beta. Durante los años ochenta, los opiáceos fueron considerados como posibles candidatos para el tratamiento de la distimia. En particular, se probó buprenorfina en un grupo de pacientes deprimidos resistentes a los antidepresivos comunes, con resultados prometedores (Gerra et al., 2006).

La buprenorfina fue particularmente interesante debido a la combinación de su agonismo parcial  $\mu$  y su  $\kappa$ -antagonismo. El efecto del antagonismo  $\kappa$  de la buprenorfina se estudió utilizando, al mismo tiempo, naltrexona y buprenorfina, para contrarrestar el  $\mu$ -agonismo y dejar el  $\kappa$ -antagonismo como el único mecanismo de acción, encontrando significativas mejoras en la disforia, depresión, irritabilidad, ansiedad, astenia, náuseas y síntomas dolorosos (Robinson et al., 2017).

La depresión es uno de los predictores negativos de retención en tratamiento con naltrexona. La incidencia de los pensamientos de muerte y relativos a acabar con la vida son considerablemente mayores durante el mantenimiento de naltrexona que con metadona o buprenorfina, independientemente de su éxito en el consumo; este hallazgo sugiere una independencia del impacto de los antagonistas opiáceos en el estado mental de adictos a la heroína. Sin embargo, la disforia inducida por naltrexona es excepcional. Los síntomas depresivos se reportaron como un predictor positivo de retención y uso de opiáceos durante el tratamiento con buprenorfina. Por el contrario, la dimensión depresiva del MMPI demostró ser predictor negativo de retención (Maremmanni et al., 2013).

Un aspecto importante en el tratamiento farmacológico de la depresión dual es la posibilidad de interacciones farmacológicas entre los antidepresivos y las propias sustancias de abuso, los fármacos utilizados para el tratamiento del TUS o los fármacos utilizados para el tratamiento

de otras comorbilidades médicas. Debido a que la metadona es uno de los fármacos más utilizados, se recomienda la revisión de sus interacciones, especialmente: tricíclicos, por aumento de riesgo de prolongación del intervalo QTc y de mortalidad en sobredosis y por aumento de concentraciones plasmáticas de metadona si hay administración conjunta con desipramina; la doxepina puede inducir *delirium* durante el SAO. Con ISRS existe aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico; hay aumento de concentraciones plasmáticas de metadona por disminución de eliminación con fluvoxamina. La mirtazapina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QTc con metadona.

#### *Trastorno bipolar y dependencia de opioides*

Conviene recordar que el trastorno bipolar (TB) es, entre todos los trastornos psiquiátricos, el que tiene más probabilidad de estar asociado a un TUS, y se caracteriza en estos casos por inicio más precoz, más ideación e intentos de suicidio, más estados mixtos y ciclaciones rápidas y más hospitalizaciones. Y puede ser considerado como un factor de riesgo para presentar dependencia (Maremmani et al., 2013).

El tratamiento del TB en pacientes dependientes a opiáceos se realiza en base a los estudios sobre el Trastorno por uso de sustancias en general y sobre los principios fundamentales del tratamiento del trastorno bipolar. Los estudios con fármacos son escasos en las situaciones comórbidas y están realizados con muestras pequeñas (Olfson et al., 2017). El mantenimiento con agonistas puede ser efectivo para estabilizar adictos a heroína con trastorno bipolar comórbido, siempre que en su estabilización la dosificación se mantenga alta, aproximadamente en un 150% respecto de la media para adictos sin complicaciones (Maremmani et al., 2006).

Las recomendaciones terapéuticas generales son similares a las de los TB sin TUS, aunque con algunas particularidades. Características como el incremento de episodios mixtos y de ciclación rápida sugieren que podrían responder mejor a los anticonvulsivantes que al litio. La concurrencia con TUS constituye un factor predictivo de mala respuesta al litio. Además, la monitorización del tratamiento con litio puede ser más difícil en estos pacientes (Maremmani et al., 2006; Fernández Miranda et al., 2008).

En concreto para la dependencia a opiáceos, hay dos interesantes estudios: uno con aripiprazol, que mostró mejoría de síntomas tanto de-

presivos como maníacos (Davis, 2008); y otro con risperidona, en el que no hay diferencias con placebo (Dhir, 2017). La mayoría de los estudios están realizados con dependencia del alcohol y cocaína, por lo que es difícil extrapolar resultados para la dependencia de opiáceos. Por ello, se recomiendan las líneas generales de tratamiento del trastorno bipolar en los trastornos por uso de sustancias que realiza la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments-CANMAT (Beaulieu et al., 2012):

- **Carbamazepina:** no se ha demostrado eficaz.
- **Lamotrigina:** parece ser eficaz en el trastorno bipolar en dependencia conjunta de alcohol y cocaína como fármaco de segunda fila, pero no hay datos con opioides.
- **Gabapentina y topiramato:** se han demostrado eficaces en trastorno bipolar comórbido, pero en dos estudios con muestras pequeñas; se propone como vía prometedora a falta de estudios de mayor evidencia.
- **Litio:** no ha demostrado eficacia en adultos con dependencia y se valora como opción de riesgo por lo que se deja como fármaco de tercera elección debido a la estrecha ventana terapéutica y el riesgo de toxicidad en poblaciones con problemas de adherencia terapéutica.
- **Ácido valproico/valproato:** solo ha demostrado eficacia junto con litio en dependencia de cannabis y cocaína, pero tampoco hay estudios que descarten su uso en dependencia de opioides.

Por otra parte, en diferentes estudios con dependientes a varias sustancias, todos ellos limitados en cuanto a número de pacientes y falta de grupo control, el valproato ha mostrado mejoría de los síntomas afectivos y reducción del consumo, sin efectos secundarios graves. La oxcarbazepina es preferible a la carbamazepina por tener menos interacciones. El topiramato ha mostrado mejoría en salud física y calidad de vida, y disminución del consumo. La lamotrigina ha demostrado utilidad en estudios abiertos, disminuyendo el consumo y las puntuaciones en escalas de manía y depresión, siendo bien tolerada. La gabapentina ha demostrado disminuir el consumo en pacientes bipolares (Fernández Miranda et al., 2008; Olfson et al., 2017).

En conclusión, para la dependencia a opiáceos y el trastorno bipolar no hay estudios concluyentes para recomendar un tratamiento de primera elección. Hay indicios para usar algunos fármacos, como aripiprazol,

gabapentina o topiramato, y un estudio que recomienda el tratamiento con metadona como alternativa de segunda elección para la manía (Marremmani et al., 2006).

### *Trastorno depresivo y dependencia de opioides*

El tratamiento antidepresivo tiene un impacto limitado en el uso de sustancias en general; se debe plantear tratamiento concomitante específico tanto para el trastorno afectivo como para el TUO, sin esperar a que se estabilice el TUO tratando solo el cuadro afectivo ni viceversa. El tratamiento debe contemplar abordaje farmacológico y psicoterapéutico. En estos casos el tratamiento de elección en la dependencia de opiáceos son los programas con agonistas, a largo plazo y con dosis suficiente, tanto con metadona como con buprenorfina. En la comorbilidad afectiva parece razonable recomendar el uso de la buprenorfina por el efecto de antagonismo  $\kappa$  sobre los síntomas afectivos (Tirado et al., 2018).

El tratamiento más adecuado de una depresión inducida por sustancias consiste en la estabilización del trastorno por uso de sustancias subyacente. Una vez el paciente haya conseguido la abstinencia o que, en su defecto, haya conseguido mantener una dosis estable de un tratamiento apropiado (p. ej., mantenimiento con agonistas), se reevaluarán los síntomas depresivos. Es frecuente que estos síntomas remitan cuando el paciente con dependencia de opioides consigue la estabilización en el tratamiento con metadona (Torrens et al., 2005).

En el caso de pacientes con un trastorno depresivo primario deberá realizarse un tratamiento con antidepresivos. Es necesario recordar que la mejora de los síntomas depresivos como resultado del tratamiento con fármacos antidepresivos no se acompaña necesariamente de una mejora en el consumo de opiáceos. Por lo tanto, en pacientes con un diagnóstico dual existe la necesidad de llevar a cabo el tratamiento de ambos trastornos (depresión y dependencia de opiáceos) al mismo tiempo (Fernández Miranda et al., 2008; Tirado et al., 2018).

Solo se han publicado ensayos clínicos controlados usando un antidepresivo, la imipramina, para el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos con depresión, y que estaban siguiendo un tratamiento con metadona (Nunes y Levin, 2004). Pocos estudios han mostrado una mejoría significativa de la sintomatología depresiva en los pacientes que recibieron tratamiento antidepresivo con respecto del placebo, y algunos

tenían limitaciones importantes (carencia de criterios de diagnóstico y escasez de tiempo del tratamiento) (Torrens et al., 2005; Maremmani et al., 2013). Así, la imipramina se mostró eficaz en la reducción de síntomas depresivos en dos estudios con pacientes en tratamiento con metadona, y se relacionó con la disminución del consumo de heroína. En pacientes diagnosticados de depresión mayor, se demostró una mejora significativa en los que recibieron imipramina a dosis de 268(50)mg/día. Por su parte, la doxepina no mostró diferencias con placebo. Otros estudios no mostraron una mejora significativa de síntomas depresivos por parte del antidepresivo frente al placebo (Nunes y Levin, 2004; Tirado et al., 2018).

La fluoxetina no resultó eficaz en el tratamiento de depresión en pacientes con metadona, y no se han hallado diferencias significativas frente a placebo. La sertralina en un estudio mejoró la clínica depresiva, pero los autores lo relacionan con factores ambientales. En un estudio con citalopram se sugirió su eficacia, solo o en combinación con bupropión, en la reducción del consumo sobre pacientes en mantenimiento con metadona (Olfson et al., 2017). Un metaanálisis muestra que los ISRS no son más eficaces que los tricíclicos en pacientes con dependencia de opiáceos y depresión (Torrens et al., 2005).

La buprenorfina, en un estudio retrospectivo con 206 pacientes, pareció ser eficaz en pacientes con depresión y dependencia a opioides (Gerra et al., 2006). Su efecto antidepresivo sigue siendo debatido, tras plantear su posible utilidad en la depresión refractaria (Robinson et al., 2017).

En resumen, únicamente hay un estudio que apoya claramente la eficacia de la imipramina en el tratamiento de la depresión comórbida en consumidores de opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona, mientras que los otros estudios con imipramina, fluoxetina, sertralina o citalopram resultaron poco concluyentes. Y no existen estudios relevantes que aclaren la utilidad de venlafaxina, duloxetina, mirtazapina o bupropión en la comorbilidad depresión-TUO (Tirado et al., 2018). Aunque en un metaanálisis no se encontró un resultado significativo en la mejoría de los síntomas depresivos, en cambio se observó que los casos que habían recibido tratamiento antidepresivo disminuían significativamente el consumo de opiáceos ilegales (Kelly y Daley, 2013).

Sin embargo, aunque la escasa evidencia científica existente avala el uso de los antidepresivos tricíclicos como fármacos de elección en el caso

de coexistencia de depresión en dependientes de opiáceos, la seguridad superior que muestran los ISRS y los antidepresivos duales en comparación con los antidepresivos tricíclicos en caso de sobredosis, y la mayor tolerancia en la dosificación terapéutica, proporciona una justificación para su uso principalmente en pacientes con tendencias suicidas. También hay que tener en cuenta la presencia de interacciones medicamentosas entre los distintos fármacos antidepresivos y los opiáceos a la hora de prescribir el tratamiento más adecuado (Fernández Miranda et al., 2008; Sáiz et al., 2014).

En conclusión, respecto a la depresión en pacientes con trastorno por uso de opiáceos, aunque los ISRS son los antidepresivos más utilizados en los estudios clínicos, obtienen peores resultados que los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión dual, y no serían fármacos de primera elección. Ni los ISRS ni otros AD (ADT, ADD) mejoraron específicamente la depresión. Y sobre consumo de opiáceos, con ADT (imipramina, doxepina) se observó eficacia sobre la reducción en pacientes con depresión (Tirado et al., 2018). Aunque no hay estudios **concluyentes** con antidepresivos duales, parece lógico elegir un perfil de antidepresivo dopaminérgico y noradrenérgico o mecanismos mixtos de acción, pero es necesaria más evidencia científica para poder recomendar estas alternativas terapéuticas (Kelly y Daley, 2013).

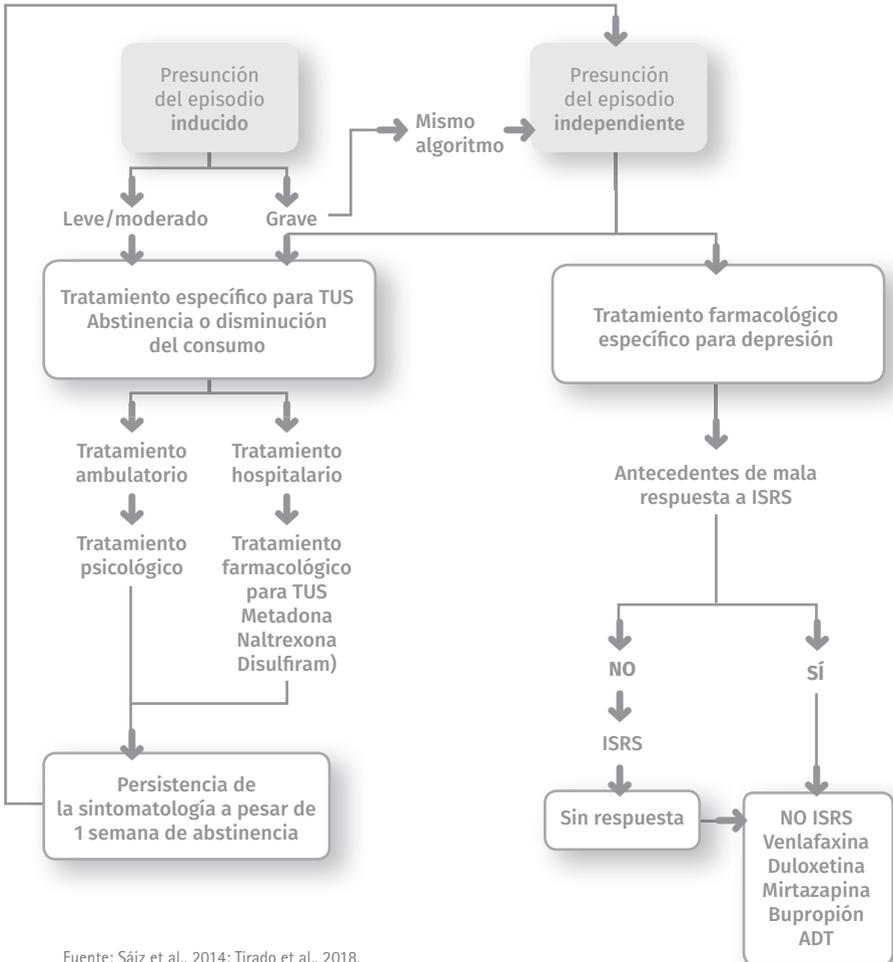
#### • Tratamiento psicológico

Existen probadas evidencias de la eficacia de las intervenciones psicológicas **en** los trastornos por uso de opioides. En esta línea también existe evidencia de esta intervención en los trastornos afectivos en pacientes adictos. Las intervenciones más estudiadas son la terapia cognitivo conductual, con evidencia de eficacia, y la intervención motivacional, también con amplia experiencia y efectividad en el campo de las adicciones. El entrenamiento de *neurofeedback* para la adicción a opiáceos mostró mejora del *craving* y la depresión (Nunes y Levin, 2004; Tirado et al., 2018).

En la comorbilidad que nos ocupa es importante destacar la eficacia no tanto de las intervenciones sobre cada uno de los aspectos o trastornos que concurren en un mismo paciente sino del tratamiento integrado como estrategia de abordaje. En el tratamiento integrado se pone el foco

en aquellas condiciones que nos interesan y se aplican tratamientos psicológicos, farmacológicos o de soporte social. Este modelo ha demostrado ser más eficaz que los tratamientos con planes terapéuticos separados para cada trastorno (Kelly y Daley, 2013).

Figura 2. Algoritmo terapéutico en el diagnóstico dual TD-TUS



Fuente: Saiz et al., 2014; Tirado et al., 2018.

## \* TUO + trastornos de ansiedad

### EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos por ansiedad y uso de sustancias se encuentran entre los problemas psiquiátricos más frecuentes, con tasas de por vida de 28,8% y 14,6%, respectivamente ( Fatséas et al., 2010). La presencia de un trastorno por ansiedad o uso de sustancias es también un factor de riesgo para la presencia del otro trastorno, como se muestra tanto en muestras epidemiológicas como clínicas (Conway et al., 2006; Lev-Ran et al., 2013). Estos estudios muestran que los trastornos de ansiedad, cuando se consideran en conjunto, se relacionan significativamente con los trastornos por consumo de sustancias. El trastorno de ansiedad generalizada y los trastornos de pánico, con y sin agorafobia, tienen la asociación más alta con los trastornos por consumo de sustancias. Sin embargo, en la replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (Kessler et al., 2006) se encontró que el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se asociaban cada uno a trastornos por consumo de alcohol, pero no a trastornos por consumo de drogas.

Welsh et al. (2017) encontraron múltiples y significativas asociaciones entre cualquier diagnóstico de ansiedad y consumo de opioides (con *odds ratio* por encima de 2,1). El estudio NESARC mostró que los trastornos de ansiedad inducidos por sustancias son bastante raros y ocurren solo en el 0,2% de los casos comórbidos. Se ha hallado que los trastornos de ansiedad son anteriores a los trastornos por consumo de sustancias en al menos el 75% de los casos (Conway et al., 2006).

Varias encuestas epidemiológicas han demostrado la alta concurrencia de TEPT y TUS. La Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS) encuentra que los individuos con TEPT tenían de 2 a 4 veces más probabilidades de cumplir con los criterios para un TUS que aquellos sin TEPT. El estudio de su replicación diez años después encontró estimaciones similares de TEPT de por vida (6,4%) y TAG (35,3%) (Kessler et al., 2006). El NESARC estimó que casi la mitad (46,4%) de las personas con TEPT también cumplió con los criterios para un TUS (Conway et al., 2006; Lev-Ran et al., 2013). Se ha demostrado que los pacientes con TEPT tienen hasta 14 veces más probabilidades de tener un TUS que los que no tienen TEPT. Esta amplia variabi-

lidad en las estimaciones es probablemente atribuible a las diferencias en las técnicas de medición y los tipos de poblaciones clínicas muestreadas (Smith y Book, 2008).

En el NESARC, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se asoció fuertemente con TUS (Conway et al., 2006; Lev-Ran et al., 2013). Y también la NCS halló que el TAG era el trastorno de ansiedad que con mayor frecuencia se asociaba con el uso de alcohol o drogas ilegales. La asociación entre TOC y TUS es menos sólida, aunque en el estudio de replicación de la NCS, el TOC se correlacionó negativamente con los TUS (Kessler et al., 2006).

#### HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

El estudio de Peles et al. (2012) evaluó la prevalencia de una historia de abuso sexual y su relación con la comorbilidad psiquiátrica entre ex adictos a opiáceos en mantenimiento con metadona. A un porcentaje importante de pacientes en TMM abusados sexualmente se les diagnosticó TOC y en menor porcentaje TEPT. Las personas con TEPT se caracterizaron por eventos de vida más negativos y abusos por un miembro de la familia. Concluyen que en los pacientes en TMM abusados sexualmente debe descartarse un TOC. Se ha postulado que la mayor sensibilidad a la ansiedad se relaciona con el uso de sedantes en personas dependientes de opiáceos (Hearon et al., 2011).

Se sabe que la administración aguda de opiáceos, al contrario que otras sustancias, disminuye los niveles de cortisol. Y que el estrés crónico (hipercortisolismo) asociado a la disminución de respuesta dopaminérgica mesolímbica provoca un estado de afecto negativo que facilitaría los consumos; mientras que el estrés agudo aumenta la secreción de glucocorticoides o la sensibilidad a los mismos y da lugar a mayor vulnerabilidad a dependencias por potenciación de actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico (Bruchas et al., 2010).

Por otra parte, se conoce que la encefalina (junto con la serotonina) modulan la proyección del núcleo del rafe a la amígdala. Y se han reportado picos de ansiedad y síntomas somáticos entre los efectos secundarios de la buprenorfina y el tramadol. A la par, con dosis efectivas de metadona durante el mantenimiento, la aparición de ataques de pánico y agorafobia

es excepcional. Además, los casos de trastornos de pánico previamente diagnosticados pueden lograr remisión aparentemente espontánea durante el mantenimiento con agonistas. En estos casos, los síntomas de pánico pueden volver durante la reducción de metadona, que puede favorecer el aumento de la actividad noradrenérgica (Tejeda et al., 2012).

Se han reportado en pacientes no adictos ataques de pánico sin vínculo con la abstinencia de opiáceos después de la administración de naltrexona, aunque, por otro lado, la naloxona no lo hizo, lo que sugiere una diferencia probable entre el antagonismo agudo de opiáceos y el antagonismo duradero, siendo este último capaz de provocar ansiedad patológica (Ries et al., 2011).

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de un trastorno de ansiedad en alguien que usa opiáceos debe diferenciarse de la clínica del síndrome de abstinencia, teniendo idealmente que evaluar si existe un trastorno de ansiedad después de al menos un mes libre de sustancias; y también intentar determinar si el posible trastorno de ansiedad ha estado presente antes del primer inicio de consumo o durante un periodo de abstinencia prolongado. Incluso si hay un trastorno ansioso independiente, esto no significa que el uso de sustancias no esté relacionado con él ni lo exacerbe (Fernández Miranda et al., 2008; Sáiz et al., 2014).

Los trastornos de ansiedad más comunes, que pueden ser imitados o agravados por el uso de opioides, son el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social. El diagnóstico de TAG en individuos que usan opiáceos presenta una gran dificultad debido a la considerable superposición entre los síntomas de TAG y los síntomas de abstinencia (Smith y Book, 2008). El trastorno de estrés postraumático también está relacionado significativamente con el uso de opiáceos, y en general los individuos con TEPT y TUS concomitantes tienen un funcionamiento social más pobre, más intentos de suicidio y problemas legales, mayor enfermedad física, mayor riesgo de violencia y peor adherencia al tratamiento y resultados (Fatséas et al., 2010; Ries et al., 2011).

El diagnóstico de ambos trastornos debe hacerse siguiendo los criterios CIE10 o DSM5 para cada uno de ellos, una vez realizado el diagnóstico

diferencial. Para orientarlo, conviene tener en cuenta que el trastorno inducido tiene una edad de inicio de adicción previa; no tiene antecedentes personales de otros trastornos psiquiátricos y sí familiares de adicciones, con mayor desestructuración familiar; remite tras la abstinencia; tiene un curso menos recurrente, siempre que no haya consumo; y los cuadros clínicos son atípicos, correspondiéndose los síntomas con los del consumo de opiáceos (Fernández Miranda et al., 2008).

## TRATAMIENTO

Las recomendaciones generales en los TUO comórbidos con trastornos de ansiedad pasan por tener presente que la abstinencia se acompaña de ansiedad, evitar interacciones peligrosas, recordar la baja adherencia terapéutica, usar fármacos con bajo potencial de abuso y seguros, y ofrecer apoyo psicosocial y entrenamiento en estrategias de afrontamiento para los trastornos de ansiedad, especialmente si son inducidos. Los fármacos de elección son los ISRS, aunque también los ISRN y los AD duales (Sáiz et al., 2014). Se ha de tener precaución con el uso de BZD, tanto por el riesgo de abuso como por las interacciones (especialmente con drogas depresoras del SNC). Además, existen alternativas al uso de BZD como son los nuevos antiepilépticos, e incluso los antipsicóticos de nueva generación con perfil sedativo (Chen et al., 2011).

Tratar ambos trastornos cuando un trastorno de ansiedad y uno por uso de opioides ocurren simultáneamente tiene sentido intuitivo, es coherente con el patrón de mantenimiento mutuo de los trastornos duales y cuenta con el respaldo de la opinión de expertos; aunque han de abordarse específicamente en el tratamiento, se necesitarán más estudios antes de recomendar pautas claras. Hasta entonces, el enfoque de tratamiento para los trastornos por uso de opiáceos con trastornos de ansiedad comórbidos será en gran medida el de la opinión de expertos (Ries et al., 2011; Sáiz et al., 2014).

### • Tratamiento farmacológico

No existen estudios controlados acerca del tratamiento en el caso de pacientes dependientes de opiáceos con trastornos de ansiedad concomitantes. La intervención terapéutica en los trastornos de ansiedad independientes debería seguir los protocolos utilizados de forma habitual en

la práctica clínica excepto en lo referente a la utilización de benzodiacepinas; en este grupo de pacientes es frecuente el abuso de benzodiacepinas y deberían agotarse otros recursos farmacológicos (p. ej., ISRS y otros AD) (Torrens et al., 2005; Sáiz et al., 2014) y no farmacológicos (Fernández Miranda et al., 2008).

En aquellos pacientes con trastorno por uso de opioides que requieran tratamiento con benzodiacepinas se evitarán las de alta potencia y semivida corta, como el alprazolam, por su elevado riesgo de abuso en la población de dependientes de opiáceos, y se usaran las de semivida larga como el oxacepam o el clordiazepóxido, y con prescripción controlada (Smith y Book, 2008). Las benzodiacepinas continúan siendo muy utilizadas, pero hay que recordar que el uso *a demanda* también puede crear síntomas adicionales inducidos de ansiedad tanto a corto como a largo plazo (Fernández Miranda et al., 2008; Fatséas et al., 2010).

Se ha sugerido que la quetiapina era beneficiosa en el tratamiento de los trastornos por dependencia de sustancias en pacientes con ansiedad no psicótica. El uso de medicamentos como la naltrexona o el disulfiram en personas con trastornos de ansiedad comórbidos está poco explorado. Los ISRS y los antidepresivos duales han demostrado efectividad y no tienen potencial de abuso, por lo que son la mejor opción para las personas con trastorno de pánico y TUO. También las recomendaciones de tratamiento actuales para la ansiedad social incluyen estos antidepresivos además de betabloqueantes en combinación con tratamiento psicosocial integrado (Chen et al., 2011).

Los medicamentos de primera línea para el tratamiento del TAG incluyen a estos AD, pero, al igual que con el resto de trastornos, no se han realizado ensayos clínicos de estos agentes en individuos con TAG y TUO comórbido (Sáiz et al., 2014). Aunque es efectivo para algunas personas, los ensayos controlados no respaldan el uso de betabloqueantes. Las benzodiazepinas son efectivas en el tratamiento del TAG; sin embargo, no se recomienda su uso en personas con TUS debido al riesgo de abuso. Se ha sugerido que falta la evidencia empírica con respecto a esto, y que las benzodiazepinas pueden usarse con seguridad para tratar los trastornos de ansiedad en algunos pacientes con un TUS, pero este enfoque sigue siendo controvertido. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo investigaciones sobre el tratamiento del TOC simultáneo al TUO (Ries et al.,

2011; Sáiz et al., 2014). En los tratamientos de los trastornos de ansiedad con trastornos comórbidos por el uso de sustancias, es necesario realizar más trabajos para determinar la utilidad clínica de los anticonvulsivantes como topiramato, gabapentina, tiagabina y pregabalina ( Fatséas et al., 2010).

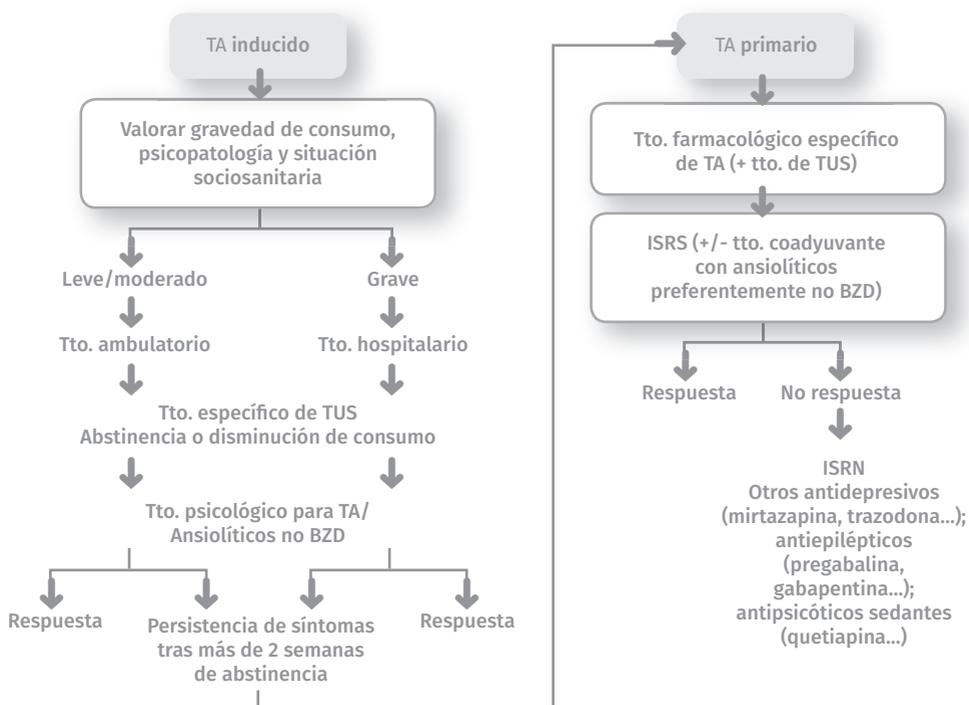
Las recomendaciones terapéuticas generales para el manejo de la ansiedad en los trastornos duales (Sáiz et al., 2014) son:

- El tratamiento ha de ser individualizado, y debería realizarse de modo simultáneo. No obstante, es importante establecer una adecuada secuenciación de los tratamientos debido a la frecuencia con la que la abstinencia se acompaña de síntomas de ansiedad y para evitar interacciones. Se debe controlar la adherencia al tratamiento, así como supervisar el posible mal uso o abuso de los psicofármacos pautados para manejar situaciones de estrés.
- Se recomiendan apoyo psicosocial y entrenamiento en estrategias de afrontamiento para trastornos de ansiedad inducidos, reservándose el uso de medicación para ansiedad persistente y trastornos de ansiedad primarios. Se debe maximizar el uso de los abordajes no farmacológicos. La TCC ha demostrado eficacia en el abordaje de ambos tipos de trastorno, y un adecuado entrenamiento en relajación puede interrumpir el ciclo de la automedicación.
- El tratamiento farmacológico de la ansiedad dual es, en general, semejante al de los TA no comórbidos, no estando contraindicado ningún psicofármaco. Al elegir la medicación se deben tener en cuenta las interacciones con la sustancia de abuso en caso de recaída, así como usar fármacos con el menor potencial de abuso. Los ISRS son los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad comórbida con el TUS, por el bajo potencial de abuso, escasas interacciones y relativa seguridad en caso de sobredosis. La dosis es la mismas que la que se emplea en población sin TUO, cuidando las interacciones con otros fármacos habituales en pacientes abusadores de sustancias (metadona, antirretrovirales, aversivos del alcohol, etc.). Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (ATC) deben utilizarse con precaución, dados los efectos secundarios e interacciones, así como el potencial para disminuir el umbral convulsivo (Sáiz et al., 2014).

- Las benzodiacepinas deben evitarse por el potencial de abuso (especialmente el alprazolam) y las peligrosas interacciones con alcohol y otros depresores del SNC. Los nuevos antiepilépticos podrían constituir un buen tratamiento alternativo al uso de BZD en el tratamiento de pacientes comórbidos. De igual modo, aunque con evidencias más limitadas, los antipsicóticos con perfil sedativo a dosis bajas podrían constituir otra posible alternativa para el tratamiento sintomático.

Se expone a continuación el algoritmo de tratamiento general para los TUS y TA comórbidos (Sáiz et al., 2014):

**GRÁFICO 3. Algoritmo de actuación frente al insomnio**



#### • Tratamiento psicossocial

Al igual que ocurre con los tratamientos farmacológicos, apenas existen estudios sobre el tratamiento psicológico de los TA con TUS comórbidos. Las psicoterapias también son un componente básico del tratamiento de los trastornos por uso de sustancias comórbidos con los trastornos de ansiedad. Las intervenciones psicoterapéuticas que se han mostrado efectivas en el tratamiento de los síntomas ansiosos han sido fundamentalmente los tratamientos conductuales, que pueden ser particularmente útiles en aquellos pacientes cuyos síntomas persistan después de la estabilización del consumo pero que no presenten sintomatología suficientemente grave como para requerir tratamiento farmacológico (Sáiz et al., 2014). La terapia cognitivo-conductual, que se ha demostrado eficaz para el tratamiento de la dependencia de sustancias y para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, puede ser útil en la comorbilidad a la que nos referimos (Drake et al., 2004). No obstante, algún estudio recomienda que la intervención psicológica se haga de forma secuencial o escalonada.

Se han llevado a cabo investigaciones con Seeking Safety (SS), una intervención cognitivo-conductual manualizada para mujeres con TEPT y TUS comórbidos, que no implica exposición a señales o narrativas relacionadas con el trauma. Aunque la terapia prolongada de exposición ha sido considerada como uno de los tratamientos de elección para el TEPT, existe una investigación limitada que explora su eficacia en poblaciones que abusan de sustancias debido al temor a que la exposición a señales de trauma precipite la recaída. El tratamiento concurrente de TEPT y trastornos por uso de sustancias mediante exposición prolongada (COPE) es un tratamiento que combina la TCC para los TUS con los componentes clave de la exposición prolongada para TEPT, y parecen producir mayores mejoras en el TEPT y los TUS que el tratamiento habitual (Mills et al., 2012).

Existe un extenso respaldo a la eficacia de la TCC en el tratamiento del trastorno de pánico. No obstante, las estrategias típicas para manejar la ansiedad, como el manejo del estrés, la relajación y la prevención de recaídas, son estándar en los programas de tratamiento de TUO y pueden dificultar la detección de las diferencias entre los diferentes diagnósticos de trastorno de ansiedad (Drake et al., 2008).

La TCC ayuda a los pacientes a disminuir los síntomas de ansiedad y el riesgo de recaída. Los pacientes con TAG y TUO concurrentes pueden

beneficiarse de las técnicas de relajación, entrenamiento de habilidades de afrontamiento, reestructuración cognitiva, activación del comportamiento, resolución de problemas e higiene del sueño. El asesoramiento nutricional y el ejercicio regular también pueden ser beneficiosos para los pacientes con TAG y TUS, aunque faltan ensayos empíricos. Se necesitan estudios futuros de intervenciones basadas en *mindfulness* para personas con TUO y trastornos de ansiedad para determinar su eficacia (Ries et al., 2011).

Un componente importante para el tratamiento de la ansiedad comórbida y TUS es la participación de la familia. El refuerzo comunitario con terapia familiar (CRAFT) es un programa que identifica y trabaja con personas allegadas al paciente. La intervención utiliza entrevistas motivacionales, habilidades de cambio de comportamiento y técnicas de refuerzo con el objetivo de reducir el consumo y comprometer al paciente identificado en el tratamiento (Fernández Miranda et al., 2008; Mills et al., 2012).

## \* TUO + trastornos de la personalidad

### EPIDEMIOLOGÍA

Estudios de hace décadas ya mostraron que los trastornos de personalidad (TP), particularmente los de tipo antisocial, límite, por evitación y paranoide, son muy prevalentes entre las personas con trastornos por uso de sustancias (Rounsaville et al., 1998) y se confirman en los más recientes también en nuestro país (Pereiro et al., 2013; Pedrero et al., 2018). Las estimaciones de la prevalencia global de TP son del 10-15% en la población general, del 45-80% en los pacientes psiquiátricos y del 35-73% en los pacientes adictos en tratamiento (Verheul, 2001). Las diferentes prevalencias encontradas en los estudios se explican en parte por características de muestreo, el entorno de tratamiento y la sustancia primaria de abuso (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005).

En concreto, la prevalencia de TP en dependientes de opiáceos oscila entre el 35% y el 65%, con criterios diagnósticos operativos y entrevistas estructuradas. Las discrepancias producidas en las cifras de prevalencia son debidas principalmente a las dificultades metodológicas ya comen-

tadas. En nuestro país, ya Arias et al. (1996) diagnostican un TP en el 47,5%; Haro et al. (2001), en un 58,1%; Fernández Miranda et al. (2001), en un 51,3%; Pedrero et al. (2003), en un 83%, y posteriormente (2018), con otro grupo, en un 32,5%. En general, se encuentran elevadas tasas de trastornos de la personalidad en dependientes de opiáceos, siendo estas más altas en aquellos que realizaban tratamientos de mantenimiento con metadona que en los que seguían tratamiento de mantenimiento con naltrexona (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005).

Sin embargo, las prevalencias de TP halladas en pacientes con adicción en tratamiento, tan llamativamente diferentes, son cuestionables al realizarse la evaluación de los TP generalmente en momentos iniciales de los tratamientos de la dependencia, solapándose en muchos casos conductas derivadas de la propia adicción con las descriptivas de determinados TP. El estudio de poblaciones adictas en seguimientos a largo plazo, que permitiría diferenciar entre verdaderos TP y solapamientos con las conductas derivadas de la dependencia activa, es escaso, por lo que la mayor parte de los investigadores arrojan poca luz sobre la relación entre ambos trastornos, al confundir conductas típicas del estilo de vida adictivo y las propias de un TP (Fernández Miranda, 2002).

En este sentido, el estudio de Fernández Miranda et al. (2001), al hacerse tras seis años continuados de tratamiento, puede obviar tales dificultades. En él, con el IPDE se constata un porcentaje de trastornos de personalidad elevado, siendo los más frecuentes el disocial y el límite, pero en consonancia con los hallados en otras investigaciones. Aunque este estudio, en el que el grupo presenta una baja gravedad de la adicción tras seis años en TMM y los TP tienen elevada prevalencia, manteniéndose a lo largo de los cortes de seguimiento, apunta a que estos puedan ser «genuinos» y no fruto del estilo de vida propiciado por el consumo habitual de sustancias ilegales. En general, los TP influyeron en la gravedad de la adicción y en la evolución de la conducta adictiva, empeorándolas. No obstante, el permanecer en tratamiento se ha asociado con una disminución de la gravedad de diferentes áreas relacionadas con la dependencia, independientemente de la presencia de TP (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005).

La mayoría de los pacientes diagnosticados de TP presentan más de uno, aunque no coinciden en el número de trastornos. Así, Arias et al.

(1996) encuentran que los más frecuentes fueron los TP por evitación (11,2%), dependiente (10%), límite (11,2%), antisocial (10%) y no especificado (12,5%). Fernández Miranda et al. (2001) muestran que el 33% del total de pacientes tenía uno, el 10,5% dos y el 7,5% tres, y que los más frecuentes son el TP antisocial (25,6%) y el TLP (12,8%). Se ha encontrado una prevalencia, en dependientes en tratamiento con naltrexona, de un 14% para los TP disociales y de un 17% para el TP impulsivo. En general, los TP más frecuentemente encontrados son el antisocial, alrededor del 30%, y el límite, alrededor del 25% (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005). Pedrero et al. (2003) encuentran sin embargo los más frecuentes entre los varones el pasivo-agresivo y, entre las mujeres, el dependiente; en un posterior estudio, con otra población, halla como más prevalentes el esquizotípico, el límite, el antisocial y el evitativo (Pedrero, 2018). Nuevamente, tras el antisocial (31%), el segundo trastorno de la personalidad más frecuente sería el trastorno límite (24-56%) en los pacientes consumidores de opiáceos, según Pereiro et al. (2013).

En general, la mayoría de los estudios centran la prevalencia de TP para dependientes de opiáceos entre el 25 y el 50% con entrevistas estructuradas y criterios diagnósticos DSM o CIE, y en dependientes de opiáceos a tratamiento oscilan entre un 35% y un 65% (Zanarini et al., 2004; Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005). En otros estudios con muestras grandes de pacientes con diagnóstico de trastorno por uso de opiáceos, el porcentaje de TP límite se encuentra entre el 5 y el 45%, mientras que el antisocial sería alrededor del 20-45% (Darke et al., 2007).

Por otra parte, y en sentido contrario, los estudios coinciden en señalar que es frecuente la dependencia de sustancias en ciertos TP, generalmente en el trastorno antisocial y en el trastorno límite de la personalidad. Parece que los TP del grupo B y A están más asociados a los trastornos por uso de opiáceos que los del grupo C. Muy probablemente, la relación de la desinhibición del comportamiento lleva a un trastorno adictivo más temprano, deficiente socialización, fracaso escolar y relaciones con iguales, aunque también se ha asociado a un déficit en los sistemas serotoninérgicos. En la misma línea ha habido autores que han estudiado la asociación entre las características de personalidad y el consumo de drogas «específico», encontrando una alta tasa de trastornos de personalidad antisocial en adictos a opiáceos (Verheul, 2001).

Con relación a los pacientes con adicción a opiáceos de prescripción, en algunas series hasta el 30% de los pacientes con dolor crónico podrían tener un trastorno límite de la personalidad comórbido (Frankenburg et al., 2014). Desde la práctica clínica se intuye la compleja relación de los pacientes con trastorno de la personalidad con los opioides, tanto como sustancia de abuso como con el síntoma del dolor y su tratamiento tan relacionado con esas sustancias. En este sentido, existen relaciones tanto con el dolor crónico, con dificultades en el manejo y bajo umbral álgico, como con el dolor autoinfligido como estrategia de manejo emocional y ante el cual presenta gran tolerancia. Esta relación es denominada por algunos autores «la paradoja del dolor en el TLP» (Randy y Sansone., 2007). Por otro lado, un estudio con abusadores de opiáceos de prescripción halló una prevalencia del trastorno antisocial del 31% (Smith y Book, 2008).

Se ha observado que los pacientes con trastorno límite reciben dos veces más prescripciones de opioides que el grupo control (Frankenburg et al., 2014). Esto podría explicarse según los autores por el hecho de que estos pacientes están sometidos a importante dolor tanto físico como emocional y en muchas ocasiones presentan inicio de uso de opioides a edades más tempranas en el contexto de un trastorno por uso de sustancias previo. Además, las prescripciones de opioides en los pacientes con TLP aumentan a lo largo de los años de un 10% a un 30%. Los factores asociados al consumo de opioides entre los pacientes con trastorno de la personalidad límite son el dolor de espalda, el diagnóstico de fibromialgia, osteoartritis y los antecedentes personales de trastorno por uso de sustancias. En el caso de los trastornos de la personalidad, el uso de sustancias se ha relacionado de forma general con el *coping* o el uso como estrategia de afrontamiento ante los avatares de la vida o los eventos emocionales (Randy y Sansone, 2007).

#### HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

La etiopatogenia de los trastornos de la personalidad no acaba de estar completamente aclarada. Y menos aún su relación con los trastornos por uso de sustancias, y en concreto los opioides. Datos disponibles hace décadas avalan el papel de los trastornos de la personalidad en la etiología de los trastornos por uso de sustancias y la elevada comorbilidad entre ambos trastornos (Rounsaville et al., 1998), y que los factores de la perso-

nalidad y los trastornos psicopatológicos predicen el comienzo posterior del uso de sustancias y las patologías adictivas. En conjunto, estos estudios indican consistentemente que los TP son un factor de riesgo potencial importante que, sin embargo, no es exclusivo ni esencial en todos los casos (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005).

Se ha propuesto que es posible distinguir al menos tres vías causales o evolutivas diferentes para el desarrollo de la adicción en las que los factores de la personalidad son probablemente un factor etiológico importante. Estas vías se definieron como la vía de la desinhibición del comportamiento, la vía de la reducción del estrés y la vía de la sensibilidad a la recompensa. Estas tres vías explican probablemente la mayor parte de la comorbilidad observada entre los TP y los trastornos por uso de sustancias. La vía de la desinhibición del comportamiento podría explicar la comorbilidad del trastorno antisocial de la personalidad y, en cierta medida, el trastorno límite de la personalidad. La vía de la reducción del estrés podría explicar la comorbilidad de los TP por evitación, por dependencia, esquizotípico y límite. La vía de la sensibilidad a la recompensa podría explicar la comorbilidad de los TP histriónico y narcisista. Es probable que las tres vías se diferencien en cuanto a su pertinencia a través de sustancias psicoactivas diferentes. Por ejemplo, mientras que la cocaína y otros psicoestimulantes podrían ser más acordes con la vía de la sensibilidad a la recompensa, la vía de la reducción del estrés posiblemente es adecuada para explicar solo los trastornos por uso de depresores del sistema nervioso central —alcohol, benzodiacepinas y opiáceos— (Verheul, 2001).

Se postula también una base neurobiológica común que podría explicar la alta prevalencia de comorbilidad entre ambos trastornos. Se ha descrito la disfunción de varios sistemas neurobiológicos, como el dopaminérgico y el serotoninérgico, en la génesis del trastorno límite de la personalidad. La disfunción del sistema opioide como hipótesis etiológica explica no solo la alteración neurobiológica sino la expresión clínica, la comorbilidad y las alternativas terapéuticas (Fernández Miranda, 2002).

Un trastorno en cuya base se encuentra, entre otros, la alteración del sistema opioide es el trastorno límite de la personalidad (TLP), al estar el receptor  $\mu$  implicado en aspectos relacionales, de respuesta emocional, estrés y apego, y además modular las vías de liberación de dopamina en el circuito de recompensa ante estímulos positivos. La teoría de los opioides endógenos en el trastorno límite se ha intentado explicar por

la existencia de una menor sensibilidad de los receptores para las endorfinas o un nivel demasiado bajo de estas mismas endorfinas. Este hecho sería congruente con algunos de los síntomas nucleares del TLP: miedo al abandono, alteraciones del apego... Otros trabajos relacionan las autolesiones propias del TLP con alteraciones a nivel de los opioides endógenos (Bruchas et al., 2010).

Bandelow et al. (2010) relacionan las alteraciones en la sensibilidad de los receptores opiáceos o la disminución en la disponibilidad de los opioides endógenos con la fisiopatología del TLP. Apoyan esta teoría en que determinadas patologías asociadas con frecuencia al TLP (trastorno por uso de sustancias, anorexia nerviosa, autolesiones, etc.) pueden beneficiarse del tratamiento con antagonistas del receptor opiáceo. Esta teoría postula que la sensibilidad a los receptores opioides para las endorfinas endógenas estaría disminuida y asocia además un nivel más bajo de opiáceos endógenos en estos pacientes, lo que alteraría la respuesta al estrés con una mayor activación mediada por el receptor. Esta hiperactivación podría estar en la base del trastorno. Aunque la evidencia de alteraciones de los niveles de endorfina es limitada, sí que se han observado cambios en los pacientes con diagnóstico de depresión y TLP en la inmunoreactividad de las endorfinas endógenas (Tejeda et al., 2012).

Además, no debe olvidarse la estrecha relación entre el circuito de recompensa y el sistema opioide, donde este es un modulador a la baja de la actividad del circuito de recompensa. La disfunción original podría estar en los receptores dopaminérgicos del sistema mesolímbico con una menor liberación de dopamina o una alteración en las vías que conectan el sistema opioide endógeno con las vías dopaminérgicas del circuito de recompensa. Aun así, los pacientes con TLP y adicción no tienen predilección por los agonistas dopaminérgicos, y sí lo tienen por los agonistas opiáceos (Bandelow, 2010).

La comorbilidad entre trastornos de la personalidad y trastorno por uso de opiáceos se podría enmarcar en algunos casos dentro del uso de la sustancia como «automedicación». Claro ejemplo de esto sería el trastorno límite de la personalidad, donde los pacientes presentan importante componente impulsivo cuya manifestación clínica se presenta en forma de autolesiones, conductas peligrosas, etc. (Thorsten et al., 2014). En este caso, el uso de los opiáceos se realizaría como estrategia de afrontamiento para intentar manejar estos síntomas.

El trastorno límite de la personalidad se asocia a mayores dosis y frecuencia de uso de opioides y, según muestran diversos estudios, este hecho estaría relacionado con el autotratamiento de los rasgos de impulsividad anteriormente mencionados y las conductas de daño autoinfligido que presentan los pacientes con TLP, a diferencia de los pacientes sin comorbilidad psiquiátrica (Traggesser et al., 2013). Esto podría explicarse desde la necesidad de estimular su sistema opiáceo endógeno y por ende el circuito de recompensa sin importar las consecuencias negativas que pueda acarrearle (Bandelow et al., 2010). El consumo de opiáceos, la restricción alimentaria y la búsqueda de sensaciones suponen un intento de activar su sistema opiáceo endógeno hipofuncionante. Los síntomas como el vacío y la anhedonia no serían más que manifestaciones de ese sistema opioide deficitario.

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con trastorno adictivo y trastorno de la personalidad tienen más psicopatología que los pacientes adictos sin TP, tienen un inicio más precoz en el uso de sustancias, presentan mayor deterioro, la adicción es más grave, presentan peor funcionamiento social, mayor frecuencia de policonsumo, más comportamientos suicidas, peor evolución en la adicción con mayor número de recaídas y más abandono de tratamientos. En general, tienen una peor evolución y pronóstico. Y los pacientes adictos a opiáceos con TP no son una excepción (Zanarini et al., 2004).

La existencia de TP también va a influir en el pronóstico, tanto por la diferente actitud como por la posibilidad de aparición de complicaciones en el curso de la adicción y la respuesta a estas. Como ejemplo, la existencia de una personalidad antisocial aumenta la probabilidad de contraer la infección por el VIH en adictos a drogas por vía parenteral (Fernández Miranda et al., 2001; Zanarini et al., 2004).

Esta comorbilidad exige ser especialmente cuidadoso en la entrevista clínica y no tener prisa en poner etiquetas diagnósticas. Se trata de un diagnóstico eminentemente clínico, utilizándose los criterios CIE10 o DSM5 tanto para los trastornos de la personalidad como los trastornos por uso de sustancias. Es importante detenerse en la entrevista clínica para tener una visión longitudinal de la historia personal del paciente. La

anamnesis debe realizarse de manera cuidadosa y exhaustiva (Fernández Miranda, 2002).

Un paciente adicto con un estilo de vida desestructurado propio del consumo activo puede perfectamente, en un momento dado, cumplir criterios diagnósticos de algún trastorno, sobre todo del clúster B (trastorno antisocial de la personalidad o trastorno límite). Como norma general, se realizará una historia clínica detallada y precisa, deteniéndose en la cronología de los síntomas, si son previos o posteriores al inicio del consumo, si hay antecedentes familiares o factores de riesgo de aparición de TP como abusos en la infancia, experiencias de abandono, etc. A modo de orientación, ayudará al diagnóstico la presencia de síntomas de la esfera emocional, de vacío, más específicos del TP que los síntomas de la esfera antisocial o afectiva que pueden darse en pacientes adictos sin comorbilidad (Fernández Miranda et al., 2008; Thorsten et al., 2014).

Una importante controversia ha sido si su diagnóstico en adictos es un artefacto que refleja estados pasajeros secundarios a los problemas adictivos o son TP «verdaderos» con comienzo temprano y un curso duradero independiente de la drogodependencia. En una muestra de 273 personas con abuso de diversas sustancias se encontró que la remisión del trastorno por uso de sustancias no se asociaba significativamente con la del trastorno de la personalidad, lo que indica que las dos alteraciones siguen un curso independiente (Verheul, 2001). Por tanto, estos hallazgos contradicen la hipótesis de que el uso crónico y grave de sustancias puede llevar a manifestaciones de TP que sean independientes de los trastornos psicopatológicos previos así como la probabilidad de que disminuyan después de la interrupción de los comportamientos adictivos.

Se ha sugerido que el tipo de trastorno de la personalidad influye en la respuesta al tratamiento con metadona. Los sujetos esquizoides, esquizotípicos y paranoides requieren dosis mayores, mientras que los dependientes y pasivo-agresivos pueden necesitar dosis más bajas. Algunos autores consideran más relevante para el pronóstico la presencia de ciertos rasgos de personalidad que de trastornos de la personalidad específicos. Así, ciertas características de personalidad pueden influir en la mejor evolución en uno u otro tipo de programa terapéutico. Padecer trastornos de ansiedad, depresivos o de la personalidad, en pacientes que se encuentran en tratamiento con metadona, influye negativamente en

su evolución (Fernández Miranda et al., 2001). Por ejemplo, la existencia de una personalidad antisocial aumenta la probabilidad de contraer la infección por el VIH en adictos a drogas por vía parenteral (Fernández Miranda et al., 2001; Zanarini et al., 2004).

Varios trabajos han mostrado que los TP, aunque se asocian con la gravedad del problema antes y después del tratamiento, no son un predictor decisivo de la cantidad de mejoría, lo que indica que las personas con abuso de sustancias y TP se benefician del tratamiento tanto al menos como las personas sin comorbilidad (Fernández Miranda et al., 2001). Incluso algunas investigaciones han mostrado que la comorbilidad con TP no se asocia con el abandono prematuro o un tiempo menor en el programa, ni con menos motivación para el cambio (Verheul, 2001). Aunque los adictos a opiáceos que cumplen criterios IPDE de TP presentan mayor gravedad de su adicción, gravedad que se manifiesta por puntuaciones más elevadas en algunas áreas del EuropASI, mejoran en los estudios de seguimiento en los problemas derivados del consumo de alcohol y de otras sustancias. Permanecer en un programa de tratamiento de la dependencia de sustancias lleva a que estos pacientes mejoren en aquellos problemas derivados del consumo, independientemente de la modalidad terapéutica que se les ofrezca (Fernández Miranda y Gutiérrez, 2005).

Otros estudios han mostrado que los TP predicen un periodo más breve hasta la recaída después del alta. Así, mientras que los estudios anteriormente citados indican que las personas con TP se benefician del tratamiento tanto como los que no tienen esa comorbilidad, otros indican que la «cantidad igual de mejoría» no significa un riesgo similar de recaída. Una posible explicación es que los pacientes sin trastorno de la personalidad mejoran hasta un nivel de gravedad que ya no pone al individuo en riesgo de recaída, mientras que los pacientes con trastorno de la personalidad todavía corren riesgo de recaída a pesar de su mejoría. Parece también que la motivación para el cambio no está relacionada con el trastorno de la personalidad —este es un fuerte predictor de la recaída entre los individuos menos motivados, pero no lo es entre quienes lo están en mayor medida— al igual que ocurre con la motivación para el tiempo en tratamiento (Fernández Miranda, 2002).

En resumen, aunque las personas con abuso de sustancias y TP pueden beneficiarse del tratamiento igual que las personas sin trastornos co-

mórbidos, el perfil de personalidad del paciente tiene un fuerte efecto en el curso de la adicción después del alta, mediado en parte por su influencia sobre ciertos aspectos del proceso de tratamiento, como la motivación para el cambio (Verheul, 2001).

## TRATAMIENTO

Los hallazgos que relacionan un empeoramiento del TLP con la comorbilidad adictiva no son del todo consistentes. Sí que se relaciona con un retraso en el diagnóstico y con una frecuencia menor de remisiones a lo largo del tiempo si se compara con una muestra de pacientes sin trastorno adictivo. En esta línea, se ha observado que los pacientes en tratamiento de desintoxicación con diagnóstico de trastorno límite o antisocial abandonan el tratamiento con más frecuencia que aquellos que no tienen trastorno de la personalidad comórbido (Zanarini et al., 2004).

### • Tratamiento farmacológico

Existen limitaciones de cara a estudiar el tratamiento farmacológico de la comorbilidad entre trastorno de la personalidad y dependencia a opiáceos, ya que en muchas ocasiones los estudios tienen como criterio de exclusión la presencia de trastorno de la personalidad o consumo de sustancias. Sin embargo, y sobre todo con el trastorno límite de la personalidad, se han realizado ensayos clínicos con casi todas las posibilidades farmacológicas: ISRS, antipsicóticos, eutimizantes... En estos ensayos clínicos se evidencia que, en ocasiones, pueden ser de utilidad desde un abordaje sintomático, pero no existe ningún fármaco que realice un tratamiento desde el punto de vista global o etiológico (Thornsten et al., 2014).

En los últimos años se ha publicado la eficacia del uso de antagonistas del receptor opiáceo como alternativa terapéutica para tratar algunos síntomas del TLP y otros trastornos de la personalidad. La eficacia no solo se limita a la dependencia a opiáceos, también se evidencia en otras adicciones comórbidas con el TLP. Los antagonistas más explorados son la naltrexona, por la accesibilidad de su administración oral, y la naloxona endovenosa. El mecanismo de acción estaría relacionado con la capacidad de bloquear el receptor opiáceo y, con ello, el refuerzo que supone la activación del sistema opioide ante determinadas conductas, como por ejem-

pló las autolesiones en forma de cortes en las muñecas. No hay ensayos clínicos controlados para esta indicación de la naltrexona, pero abre una vía interesante a la investigación clínica. No se debe olvidar que se trata de un tratamiento ampliamente desarrollado en los trastornos por uso de opiáceos, y del que se conocen los riesgos de recaída en el consumo tras interrumpir el tratamiento y la alta tasa de abandonos en este grupo de pacientes. También se ha visto su utilidad en los síntomas disociativos y la disforia, aunque en este caso el mecanismo de acción no está del todo aclarado (Thornsten et al., 2014). El nalmefeno también podría ser una alternativa antagonista de la comorbilidad con el TLP (Martín-Blanco et al., 2017).

A pesar de esos estudios, sigue existiendo mayor evidencia de eficacia de los tratamientos con agonistas opiáceos para los trastornos por uso de opiáceos y trastornos de la personalidad comórbidos. Se han mostrado efectivos los tratamientos con metadona, con amplia experiencia y considerados seguros a largo plazo. Previenen las recaídas en el consumo, disminuyen la mortalidad y la conflictividad en la esfera social y legal (Fernández Miranda et al., 2001).

También se han mostrado eficaces los tratamientos con buprenorfina, con un buen perfil receptorial al presentar agonismo  $\mu$  parcial con menores efectos secundarios e interacciones farmacológicas que la metadona, hecho que, en estos pacientes, frecuentemente medicados, es un factor a tener en cuenta. Además, el perfil receptorial con el agonismo  $\kappa$  puede ayudar en la regulación emocional de estos pacientes (Bruchas et al., 2010; Tejada, 2012).

En general, los datos disponibles con un cierto nivel de evidencia sobre el tratamiento de la comorbilidad entre trastornos de la personalidad y la adicción a opiáceos son escasos. Las recomendaciones en tratamientos farmacológicos a largo plazo se encuadran en las pautas de tratamiento de la dependencia a opiáceos con o sin comorbilidades y el tratamiento de los trastornos de la personalidad o desregulación emocional siguiendo las guías clínicas y protocolos basados en la evidencia (Thorsten et al., 2014). Se podrían establecer tres principios generales: iniciar el tratamiento de ambos trastornos simultáneamente en recursos integrados o de abordaje conjunto; facilitar la accesibilidad de los tratamientos y recursos por ser

una población más vulnerable; y ofertar tratamiento psicoterapéutico y entrenamiento en habilidades sociales (Fernández Miranda et al., 2008).

#### • Tratamiento psicológico

A pesar de que se han realizado esfuerzos importantes en los últimos años para sistematizar los diferentes tratamientos psicológicos, todavía se necesitan más estudios controlados, y con muestras amplias, para tener una evidencia de calidad en las recomendaciones terapéuticas. Entre los programas psicoterapéuticos existen modelos con mayor grado de evidencia, entre los que destacan (Thorsten et al., 2014):

- **Terapia dialéctico comportamental (programa STEPPS):** se trata de un programa estructurado, manualizado, intensivo, que aborda a la vez ambos trastornos. Básicamente consiste en diferentes estrategias aplicables según la disponibilidad de los programas de tratamiento (psicoterapia individual preferiblemente semanal y psicoterapia grupal semanal con enfoque cognitivo conductual). En algunos programas se recomienda acudir a grupos de apoyo mutuo. Está también contemplada la atención telefónica para *counselling*.
- **Psicoterapia dinámica deconstructiva:** de orientación psicodinámica, se realiza en sesiones de psicoterapia individual semanales durante 12 meses. Se desarrolla en 4 fases.
- **Terapia de doble enfoque (*dual focus schema therapy*):** se trata de una estrategia terapéutica que combina aspectos del abordaje terapéutico del trastorno de la personalidad con el tratamiento de la adicción, siempre desde una orientación pragmática. Incluye prevención de recaídas, habilidades sociales, estrategias de regulación emocional, control de estímulos y estrategias de afrontamiento y manejo del *craving*. Se realiza en sesiones individuales.

No existe evidencia clara que permita recomendar una terapia sobre otra, pero sí que existen estudios en los que se confirma la mejoría tanto en los síntomas del trastorno de la personalidad como en el área del uso de sustancias. En general, se conoce que los tratamientos para los trastornos de la personalidad, en concreto el trastorno límite, serán efectivos

siempre que sean estructurados y específicamente diseñados, independientemente de cuáles sean sus bases teóricas (Fernández Miranda, 2002; Thorsten et al., 2014).

Tampoco existen evidencias sólidas sobre las intervenciones de tipo psicosocial. Algunos autores proponen que la intervención psicosocial podría ser una forma saludable y no agresiva o dañina de estimular el sistema opioide de estos pacientes. Entre estas intervenciones estarían los programas de ejercicio físico, las actividades del área artística o creativa, las actividades del área solidaria o de voluntariado y todos aquellos programas dirigidos a establecer unas relaciones interpersonales sanas y reforzadoras (Bandelow et al., 2010). En el caso del TP antisocial existen planteamientos de realización de un programa psicoeducativo breve enfocado al *counselling* sobre el «estilo de vida impulsivo». Este programa se demostró eficaz en un estudio en Dinamarca. Programas de este tipo podrían desarrollarse con costes asumibles para tratar a este grupo de pacientes (Thorsten et al., 2014).

# Trastorno por uso de opioides de prescripción y comorbilidad psiquiátrica

## CARACTERÍSTICAS DEL TUO DE PRESCRIPCIÓN

Se entiende por opiáceos de prescripción médica (OPM) al grupo de fármacos opiáceos analgésicos de origen sintético. Su uso se inicia en la mayoría de las ocasiones por prescripción facultativa. Se sitúan en el último escalón analgésico de la escala de tratamiento del dolor de la OMS. En los últimos años se ha producido una escalada en el uso de estos fármacos en España, sin llegar al fenómeno de epidemia de los EE. UU. (Halbert et al., 2016; Jung et al., 2016). Los analgésicos opioides no son fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, e incluso su uso en este tipo de dolor sigue siendo controvertido. Solo se deben utilizar en aquellos pacientes con dolor moderado o severo en los que haya constancia de falta de respuesta a otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (incluidas técnicas poco invasivas), valorando siempre de forma individualizada un adecuado balance entre los riesgos y los beneficios del uso de estos fármacos.

Los pacientes que presentan abuso de opiáceos de prescripción tienen unas características comunes: con mucha frecuencia son pacientes muy frecuentadores, que han pasado por infinidad de servicios y con médicos prescriptores diferentes; en gran parte han sido tratados con opioides mayores fuera de indicación, por un periodo prolongado de tiempo y en ocasiones solo con opioides de vida media corta, rapidez de acción y alta potencia; la media de edad es alta; y son personas con mayor comorbilidad y patología orgánica y psiquiátrica. No obstante, los pacientes que reciben opioides como parte de un tratamiento analgésico por dolor crónico y llevan un control adecuado de la prescripción, rara vez desarrollan adicción (Guardia et al., 2017).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se han producido dos fenómenos en cuanto al uso de OPM en los últimos años: el patrón recreativo de su consumo, tanto de los fármacos comercializados como de nuevas sustancias ilegales o legales de síntesis, por una parte; y, por otra, la dependencia iatrógena al ser pautados de forma

no adecuada para el tratamiento del dolor en patologías crónicas no oncológicas (Halbert et al., 2016). Este último es el fenómeno más frecuente en nuestro medio, estando involucrados principalmente los fármacos opioides de liberación inmediata. Los trastornos por uso de opiáceos de prescripción presentan características especiales y se trata de un fenómeno emergente en nuestro país. El Ministerio de Sanidad y Consumo, en su informe de 2017, refiere que se ha observado un aumento de dispensación de dosis de fármacos opioides en España por habitante de un 89,6% en los últimos años, y es especialmente llamativo a partir del año 2011. Claramente, el fármaco en el que se observa el mayor aumento del consumo es el fentanilo (AEMPS, 2017).

Entre los pacientes con trastorno por uso de opioides de prescripción las tasas de comorbilidad psiquiátrica son superiores a las de la población general y a las de otras adicciones. Así, en EE. UU. se observó en pacientes con dependencia a opiáceos de prescripción, excluyendo a los pacientes consumidores de heroína o en tratamiento con metadona, una tasa de depresión y ansiedad a lo largo de la vida del 73% y 60% respectivamente (Jung et al., 2016).

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Es bien conocida la relación entre trastornos psiquiátricos y dolor crónico. Puede ocurrir en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo o ansiedad que presentan un menor umbral para el dolor (Boscarino et al., 2010). En estos casos el dolor es de mayor intensidad e interfiere en mayor medida en la vida diaria; pacientes con diagnóstico psiquiátrico previo: trastorno del estado de ánimo, trastorno de la personalidad o trastorno bipolar presentan una mayor percepción e intensidad del dolor, produciendo una retroalimentación mutua. El hecho de padecer dolor crónico puede producir clínica reactiva del tipo ansioso depresiva. También el uso crónico de opioides potentes puede desencadenar un trastorno inducido por opioides como el de ansiedad o depresión (Scherrer et al., 2016). Menos frecuente es que el dolor sea el primer síntoma de un trastorno psiquiátrico no diagnosticado como el trastorno somatomorfo, facticio o conversivo.

Existe evidencia de que entre las personas con trastornos mentales hay un uso más frecuente de fármacos opioides, a dosis más altas y por

mayor tiempo, con lo que van a desarrollar con mayor frecuencia complicaciones tanto psiquiátricas como de abuso y adicción. El uso no médico de fármacos opioides en personas con trastornos afectivos y ansiedad se asocia con más frecuencia al desarrollo de una adicción, así como con intentos autolíticos (Grattan et al., 2012).

La evaluación del riesgo asociado al abuso de opioides pasaría por la historia familiar de abuso de sustancias, la historia personal de abuso de sustancias y la existencia de comorbilidad psiquiátrica. Los analgésicos opiáceos están contraindicados en el dolor crónico como síntoma principal de trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno somatomorfo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático...); en el abuso o adicción de fármacos (actual o pasado); y en el trastorno depresivo mayor o riesgo suicida en general. En estos casos, la prevalencia de patología psiquiátrica se intuye similar o superior a la de la dependencia a heroína estudiada en este capítulo (Guardia et al., 2017). Los antecedentes personales de trastorno mental o de la personalidad son importantes, ya que determinan la respuesta a la analgesia y la capacidad de afrontamiento del dolor.

Una vez determinada la existencia de un trastorno por uso de opiáceos de prescripción es fundamental conocer si se ha resuelto o no la patología orgánica que determinó el inicio de la prescripción de opiáceos o, en su caso, si persiste dolor de manera residual o crónica (Boscarino et al., 2010).

Se plantea como una estrategia previa a iniciar la prescripción de opiáceos analgésicos y determinar la indicación y en su caso el tipo de opioide: la supervisión más o menos estrecha de la prescripción y dispensación así como la periodicidad de citas o tratamientos no farmacológicos que se deben instaurar. En general, se recomienda evitar o limitar el uso de opioides en pacientes de riesgo alto, sobre todo en pacientes con trastorno por uso de sustancias y consumo activo de alcohol u otras drogas de abuso, en pacientes con trastorno mental no compensado o en caso de ideación autolítica. Como se ha comentado, la presencia de comorbilidad psiquiátrica eleva el riesgo de desarrollar una adicción a opiáceos de prescripción, por lo que se recomienda especialmente que, en población psiquiátrica, antes de prescribir opiáceos analgésicos se realice una valoración del riesgo de adicción (Guardia et al., 2017).

## TRATAMIENTO

En el tratamiento con opioides a largo plazo de pacientes con comorbilidad psiquiátrica se deben utilizar dosis bajas, con un escalado muy lento, reevaluaciones más frecuentes de la efectividad del tratamiento y de su tolerabilidad y apoyo psicoterapéutico. En pacientes con trastorno por consumo activo, si existen antecedentes de consumo, el tratamiento a largo plazo con analgésicos opioides debería evitarse o, si se realiza, precisará de un seguimiento más estrecho y exhaustivo (Scherrer et al., 2016). En los pacientes con comorbilidad psiquiátrica y adicción a opiáceos de prescripción, el papel de los equipos de adicciones se centra en el manejo de la terapia con opiáceos y no siempre en el tratamiento de la adicción como clásicamente se entiende (Guardia et al., 2017).

En el caso de intoxicación aguda por opiáceos sintéticos, el tratamiento consiste en medidas básicas de reanimación cardiopulmonar y el uso precoz de naloxona como antídoto, teniendo en cuenta que las dosis requeridas pueden ser muy altas con alguno de estos opioides. La dependencia deberá ser tratada en los dispositivos sanitarios habituales y se deberá basar en la reducción progresiva, uso de tratamientos adyuvantes para el dolor, psicoterapia y rotación de opioides. Estos fármacos pueden producir un síndrome de hiperalgesia en el que se acrecienta el dolor con el aumento de dosis, empeorando clínicamente los pacientes. Se ha descrito que el cambio a buprenorfina, por las características de agonista parcial, puede mejorar notablemente esta hiperalgesia. Por último, se debería valorar la utilización de fármacos adyuvantes, estrategias no farmacológicas o técnicas no invasivas para el tratamiento del dolor (Guardia et al., 2017).

Sobre el manejo de los trastornos comórbidos como cuadros afectivos y de ansiedad debido a estos fármacos, no existe evidencia científica. Las pautas serían similares a las señaladas con opiáceos ilegales. Es necesario recordar que el tratamiento de primera elección para los trastornos por uso de opiáceos grave es el mantenimiento con agonistas. En estos pacientes parece ser más efectivo el tratamiento agonista con buprenorfina, agonista parcial con menor riesgo de sobredosis y de menor agonismo sobre el receptor  $\mu$ , por lo que también tiene menos efectos secundarios con un buen perfil analgésico. La buprenorfina se

asocia también con la disminución de algunos síntomas depresivos. En general, los pacientes con TUO de prescripción con comorbilidad psiquiátrica responden mejor a la buprenorfina/naloxona, pero se requiere más investigación para precisar el mecanismo último de acción y adaptar los tratamientos a este grupo de población (Scherrer et al., 2016). De hecho, como ya se ha comentado, se ha propuesto el uso de buprenorfina en la depresión resistente.

El tratamiento con agonistas ha demostrado mayor eficacia dentro de un tratamiento integral con intervención médica, psicológica y social. Se considera el método más eficaz para tratar la adicción a los analgésicos opioides, reduciendo el uso indebido de los opioides y aumentando la retención en el tratamiento. Es un tratamiento planteado a largo plazo, cuyo fin pasa por ir reduciendo los opiáceos poco a poco si es posible o manteniendo el tratamiento tanto como sea necesario. Se precisa también ajustar las estrategias psicoterapéuticas que, además de centrarse en el tratamiento de la adicción con prevención de recaídas, también deberán ofertar terapias psicológicas de manejo de dolor (Boscarino et al., 2010).

Desde el inicio de los tratamientos con opioides, se deben establecer en todos los casos, pero en especial en los pacientes comórbidos, medidas para racionalizar la prescripción. Si no se han establecido, es conveniente hacerlo desde el momento en el que se asume al paciente: determinar la figura del prescriptor único, limitar el tiempo de prescripción; realizar revisiones frecuentes del tratamiento, efectividad y efectos secundarios; prescribir siempre un opioide de vida media larga de base y limitar las formas de liberación rápida y vida media corta. No obstante, parece que el hecho de estar en tratamiento por el trastorno psiquiátrico comórbido no mejora la evolución del trastorno por uso de opioides de prescripción (Grattan et al., 2012).

Es necesaria una intervención multidisciplinar con coordinación entre profesionales implicados, grupos de trabajo multiprofesionales, gestión de casos y seguimiento psiquiátrico de las adicciones. Se debe promover la puesta en marcha de estructuras de coordinación formales y la formación de los diferentes prescriptores de opiáceos en el uso racional y seguro de estos tratamientos, así como en la autonomía del paciente, tras informar al mismo y a sus familiares sobre los fármacos opioides, sus

indicaciones y riesgos de un uso indebido. El tratamiento se debe individualizar y adaptar a cada paciente, aunque se recomienda en principio el uso de buprenorfina/naloxona, ofertando una intervención psicoterapéutica con prevención de recaídas y manejo del dolor (Guardia et al., 2017).

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2017). *Utilización de medicamentos opioides en España 2008-2015*. Madrid: AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>.
- Arias, F., Ochoa, E., y López-Ibor, J.J. (1996). Trastornos de personalidad en dependientes de opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatría biológica*, 3: 45-52.
- Arias, F., Padín, J.J., y Fernández, M.A. (1997). Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc*, 25(6): 379-389.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., et al. (2013). Estudio Madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento en las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*, 25(2): 118-127.
- Azorín, J.M., Simon, N., Adida, M., y Belzeaux, R. (2016). Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 17(2): 231-253.
- Bandelow, B., Schmahl, C., Falkai, P., y Wedekind, D. (2010). Borderline Personality Disorder: A Dysregulation of the Endogenous Opioid System? *Psychological Review*, 117(2): 623-636.
- Beaulieu, S., Saury, S., Sareen, J., et al. (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24(1): 38-55.
- Bellack, A.S., Bennett, M.E., Gearon, J.S., Brown, C.H., y Yang, Y. (2006). A Randomized Clinical Trial of a New Behavioral Treatment for Drug Abuse in People With Severe and Persistent Mental Illness. *ArchGenPsychiatry*, 63: 426-432.
- Beresford, T., Buchanan, J., Thumm, E.B., Emrick, C., Weitzenkamp, D., y Ronan, P. (2017). Late Reduction of Cocaine Cravings in a Randomized, Double-Blind Trial of Aripiprazole vs Perphenazine in Schizophrenia and Comorbid Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6): 657-663. doi: 10.1097/JCP.0000000000000789.
- Boscarino, J.A., Rukstalis, M., Hoffman, S.N., et al. (2010). Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*, 105(10): 1776-1782. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x.
- Bruchas, M.R., Land, B.B., y Chavkin, C. (2010). Thedynorphin/kappaopioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Research*, 1314: 44-55. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.062.
- Bruno, A., Romeo, V.M., Pandolfo, G., Cimeca, G., Zoccali, R.A., y Muscatello, M.R. (2014). Aripiprazole Plus Topiramate in Opioid-Dependent Patients With Schizoaffective Disorder: An 8-Week, Open-Label, Uncontrolled, Preliminary Study. *Substance Abuse*, 35(2): 119-121. doi: 10.1080/08897077.2013.814615.
- Casas, M., Gutiérrez, M., Gibert, J., Bobes, J., Roncero, C., y Octavio, I. (2001). Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence. *Actas Esp Psiquiatr*, 29(6): 380-385.

- Chen, K.J., Lu, M.L., y Shen, W.W. (2015). Tramadol-related psychosis in a patient with bipolar I disorder. *Acta Neuropsych*, 27(2): 126-128. doi: 10.1017/neu.2014.45.
- Chen, K.W., Berger, C.C., Forde, D.P., D'Adamo, C., Weintraub, E., y Gandhi, D. (2011). Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*, 11: 90. doi: 10.1186/1471-244x-11-90.
- Chiappelli, J., Chen, S., Hackman, A., et al. (2017). Evidence for differential opioid use disorder in schizophrenia in an addiction treatment population. *Schizophr Res*, 30: 26-33. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417302633>.
- Cobo, J., Ramos, M.M., Peláez, T., y García, G. (2006). Psychosis related to methadone withdrawal. *Acta Neuropsychiatrica*, 18(1): 50-51. doi: 10.1111/j.0924-2708.2006.00109.x.
- Conway, K.P., Compton, W., Stinson, F.S., y Grant, B.F. (2006). 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67: 247-257.
- Darke, S., Ross, J., Williamson, A., Mills, K.L., Havard, A., y Teesson, M. (2007). Borderline personality disorder and persistently elevated levels of risk in 36-month outcomes for the treatment of heroin dependence. *Addiction*, 102: 1140-1146.
- Davis, L., Uezato, A., Newell, J.M., y Frazier, E. (2008). Major Depression and Comorbid Substance Use Disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 21: 14-18.
- Dhir, A., (2017). Investigational Drugs for Treating Major Depressive Disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26: 9-24.
- Drake, R.E., O'Neal, E.L., y Wallach, M.A. (2008). A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34(1): 123-138. doi: 10.1016/j.jsat.2007.01.011.
- Edlund, M.J., Forman-Hoffman, V.L., Winder, C.R., Heller, D.C., Kroutil, L.A., Lipari, R.N., y Colpe, L.J. (2015). Opioid abuse and depression in adolescents: Results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend*, 152: 131-138. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.04.010.
- Fatséas, M., Denis, C., Lavie, E., y Auriacombe, M. (2010). Relationship between anxiety disorders and opiate dependence, a systematic review of the literature: Implications for diagnosis and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38: 220-230.
- Fernández Miranda, J.J. (2002). Trastornos de personalidad y adicción: relaciones etiológicas y consecuencias terapéuticas. *Anales de Psiquiatría*, 18: 421-427.
- Fernández Miranda, J.J. (coord.), et al. (2008). *Guías clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia: opiáceos*. Valencia: Socidrogalcohol.
- Fernández Miranda, J.J., y Díaz-Fernández, S. (2017). Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology*, 32(1): 6-12.

- Fernández Miranda, J.J., González García-Portilla, M.P., Sáiz Martínez, P.A., Gutiérrez Cienfuegos, E., y Bobes García, J. (2001). Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de mantenimiento prolongado con metadona. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 29(4): 228-232.
- Fernández Miranda, J.J., y Gutiérrez Cienfuegos, E. (2005). Trastornos de personalidad y dependencia de heroína: una relación por determinar. *Adicciones*, 17(2): 179-188.
- Frankenburg, F.R., Fitzmaurice, G.M., y Zanarini, M.C. (2014). The use of prescription opioid medication by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 10-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 75(4): 357-361.
- Fridell, M., y Hesse, M. (2006). Psychiatric severity and mortality in substance abusers. A 15-year follow-up of drug users. *Addictive Behaviors*, 31: 559-565.
- Gerra, G., Leonardi, C., D'Amore, A., Strepparola, G., Fagetti, R., Assi, C., et al. (2006). Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(2): 265-272.
- Goldner, E.M., Lusted, A., Roerecke, M., et al. (2014). Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: systematic review and meta-analyses. *Addict Behav*, 39(3): 520-531.
- Grattan, A., Sullivan, M.D., Saunders, K.V., et al. (2012). Depression and Prescription Opioid Misuse Among Chronic Opioid Therapy Recipients With No History of Substance Abuse. *Ann Fam Med*, 10: 304-311. doi: 10.1370/afm.1371.
- Guardia, J., Henche, A., Lligoña, A., et al. (2017). *Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides*. Valencia: Socidrogalcohol.
- Halbert, B., Davis, R., y Wee, C.C. (2016). Disproportionate longer-term opioid use among US adults with mood disorders. *Pain*, 157(11): 2452-2457. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000650.
- Haro, G., Bolinches, F., y De Vicente, P. (2001). Influencia de los trastornos de la personalidad en la evolución de la conducta adictiva y psicopatología asociada. *Adicciones*, 13(1): 93-94.
- Hearon, B.A., Calkins, A.W., Halperin, D.M., McHugh, R.K., Murray, H.W., y Otto, M.W. (2011). Anxiety sensitivity and illicit sedative use among opiate-dependent women and men. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 37: 43-47. doi: 10.3109/00952990.2010.535581.
- Jung, J., Goldstein, R.B., y Grant, B.F. (2016). Association of respondent psychiatric comorbidity with family history of comorbidity: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Compr Psychiatry*, 71: 49-56.
- Karila, L., Berlin, I., Benyamina, A., et al. (2008). Psychotic symptoms following buprenorphine withdrawal. *Am J Psychiatry*, 165(3): 400-401. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07071103.

- Kelly, T.M., y Daley, D.C. (2013). Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. *Soc Work Public Health*, 28: 388-406.
- Kern, A.M., Akerman, S.C., y Nordstrom, B.R. (2014). Opiate Dependence in Schizophrenia: Case Presentation and Literature Review. *J Dual Diagn*, 10(1): 52-57.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Jin, R., Ruscio, A.M., Shear, K., y Walters, E.E. (2006). The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 63: 415-424.
- Lazareck, S., Robinson, J.A., Crum, R.M., Mojtabei, R., Sareen, J., y Bolton, J.M. (2012). A Longitudinal Investigation of the Role of Self-Medication in the Development of Comorbid Mood and Drug Use Disorders. *Journal of Clinic Psychiatry*, 73(5): 588-593.
- Lev-Ran, S., Imtiaz, S., Rehm, J., y Le Foll, B. (2013). Exploring the Association between Lifetime Prevalence of Mental Illness and Transition from Substance Use to Substance Use Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Am J Addict*, 22(2): 93-98.
- Li, W., Sun, H., Chen, H., et al. (2016). Major Depressive Disorder and Kappa Opioid Receptor Antagonists. *Transl Perioper Pain Med*, 1(2): 4-16.
- Ling, W., Hillhouse, M.P., Saxon, A.J., et al. (2016). Buprenorphine + naloxone plus naltrexone for the treatment of cocaine dependence: the Cocaine Use Reduction with Buprenorphine (CURB) study. *Addiction*, 111(8): 1416-1427.
- Maremmanni, I., Pacini, M., Canoniero, S., Maremmanni, A.G.I., y Tagliamonte, A. (2010b). Dose determination in dual diagnosed heroin addicts during methadone treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl*, 12: 17-24.
- Maremmanni, I., Pani, P.P., Pacini, M., Bizzarri, J.V., Trogu, E., Maremmanni, A.G.I., Perugi, G., Gerra, G., y Dell'Osso, L. (2010a). Subtyping patients with heroin addiction at treatment entry: factors derived from the SCL-90. *Ann Gen Psychiatry*, 9: 15-27.
- Maremmanni, I., Perugi, G., Pacini, M., y Akiskal, H.S. (2006). Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord*, 93(1-3): 1-12.
- Maremmanni, A.G.I., Rovai, L., Bacciardi, S., Rugan, F., Pacini, M., Pani, P.P., Dell'Osso, L., Akiskal, H., y Maremmanni, I. (2013). The long-term outcomes of heroin dependent-treatment-resistant patients with bipolar 1 comorbidity after admission to enhanced methadone maintenance. *J Affect Disord*, 151(2): 582-589. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.054.
- Maremmanni, A.G.I., Rovai, L., Pani, P.P., et al. (2011). Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry*, 10(17). doi: 10.1186/1744-859X-10-17.
- Maremmanni, A.G.I., Rovai, L., Rugani, F., Bacciardi, S., Dell'Osso, L., y Maremmanni, I. (2014). Substance abuse and psychosis. The strange case of opioids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18: 287-302.

- Martín-Blanco, A., Patrizi, B., Soler, J., Gasol, X., Elices, M., Gasol, M., Carmona, C., y Pascual, J.C. (2017). Use of nalmefene in patients with comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorder: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol*, 32(4): 231-234. doi: 10.1097/YIC.0000000000000170.
- Martins, S.S., Fenton, M.C., Keyes, K.M., et al. (2012). Mood/Anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*, 42(6): 1261-1272.
- Mills, K.L., Back, S.E., Brady, K.T., Baker, A.L., Hopwood, S., Sannibale, C., Barrett, E.L., Merz, S., Rosenfeld, J., y Ewer, P.L. (2012). Integrated exposure-based therapy for co-occurring posttraumatic stress disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 308(7): 690-699. doi: 10.1001/jama.2012.9071.
- Naber, D., Hansen, K., Forray, C., et al. (2015). Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 168(1-2): 498-504. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.007.
- Nunes, E.V., y Levin, F.R. (2004). Treatment of Depression in Patients with Alcohol or Other Drug Dependence: a Meta-Analysis. *JAMA*, 291: 1887-1896.
- Nyhlin, A., Fridell, M., Bäckström, M., et al. (2006). Substance abuse and psychiatric co-morbidity as predictors of premature mortality in Swedish drug abusers a prospective longitudinal study 1970-2006. *BMC Psychiatry*, 11: 122-131.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) (2018). *Informe 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD)*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Olfson, M., Mojtabai, R., Merikangas, K.R., et al. (2017). Reexamining associations between mania, depression, anxiety and substance use disorders: results from a prospective national cohort. *Mol Psychiatry*, 22(2): 235-241. doi: 10.1038/mp.2016.64.
- Pacini, M., y Maremmani, I. (2005). 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*, 7: 43-48.
- Pedrero Pérez, E.J. (2018). Trastornos de la personalidad en personas con adicción: conglomerados diagnósticos y variables psicológicas asociadas. *Psicología conductu- al*, 26(3): 473-493.
- Pedrero Pérez, E.J., Puerta, C., Lagares, A., y Sáez, A. (2003). Prevalencia e intensidad de trastornos de personalidad en adictos a sustancias en tratamiento en un centro de atención a las drogodependencias. *Trastornos adictivos*, 5(3): 241-255.
- Peles, E., Potik, D., Schreiber, S., Bloch, M., y Adelson, M. (2012). Psychiatric comorbidity of patients on methadone maintenance treatment with a history of sexual abuse. *European neuropsychopharmacology*, 22(12): 883-891.

- Peles, E., Schreiber, S., Naumovsky, Y., y Adelson, M. (2007). Depression in methadone maintenance treatment patients: Rate and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 99(1-3): 213-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.017>.
- Pereiro, C., Pino, C., Flórez, G., et al. (2013). Psychiatric Comorbidity in Patients from the Addictive Disorders Assistance Units of Galicia: The COPSIAD Study. *PLOS ONE*, 8(6): e66451.
- Randy, A., y Sansone, L. (2007). Borderline Personality and the Pain Paradox. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(4): 40-46.
- Ries, R., Wolitzky-Taylor, K.B., Operskalski, J.T., Craske, M.G., y Roy-Byrne, P. (2011). Treatment of Comorbid Substance Use and Anxiety Disorders. *J Addict Med*, 5(4): 20-31.
- Robinson, S.A., Erickson, R.L., Browne, C.A., y Lucki, I. (2017). A Role for the MU Opioid Receptor in the Antidepressant Effects of Buprenorphine. *Behavioural Brain Research*, 10: 10-16. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.050.
- Roncero, C., Fusté, G., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F.E., et al. (2011). Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: The PROTEUS study. *Heroin Add Relat Clin Probl*, 13(3): 5-16.
- Rounsaville, B.J., Kranzier, H.R., Bail, S.A., Tennen, H., Poling, J., y Triffleman, E. (1998). Personality disorders in substance abusers: relation to substance use. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 186: 87-95.
- Sáiz Martínez, P.A., Jiménez Treviño, L., Díaz Mesa, E.M., García-Portilla González, M.P., Marina González, P., Al-Halabi, S., Szerman, N., Bobes García, J., y Ruiz, P. (2014). Patología dual en trastornos de ansiedad: recomendaciones en el tratamiento farmacológico. *Adicciones*, 26(3): 20-34.
- Scherrer, J.F., Svrakic, D.M., Freedland, K.E., et al. (2016). Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. *J Gen Intern Med*, 29(3): 491-499. doi: 10.1370/afm.1885.
- Shariat, S.V., et al. (2013). Mania precipitated by opioid withdrawal: a retrospective study. *Am J Addict*, 22(4): 338-343. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12033.x.
- Shreeram, S.S., McDonald, T., y Dennison, S. (2001). Psychosis after ultrarapid opiate detoxification. *Am J Psychiatry*, 158(6): 970. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.970.
- Smith, J.P., y Book, S.V. (2008). Anxiety and Substance Use Disorders: A Review. *Psychiatr Times*, 25(10): 19-23.
- Sørensen, H.J., Jepsen, P.W., Haastrup, S., y Juel, K. (2005). Drug-use pattern, comorbid psychosis and mortality in people with a history of opioid addiction. *Acta Psychiatr Scand*, 111(3): 244-249.
- Soyka, M. (2015). Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *Eur Addict Res*, 21(2): 78-87.
- Stefano, G.B., Králiková, M., Ptacek, R., Kuzelova, H., Esch, T., y Kream, R.M. (2012). Low dose morphine adjuvant therapy for enhanced efficacy of antipsychotic drug

action: potential involvement of endogenous morphine in the pathophysiology of schizophrenia. *Med Sci Monit*, 18(7): 23-26.

Sullivan, M.D., Edlund, M.J., Zhang, L., Ünützer, J., y Wells, K.B. (2006). Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med*, 166(19): 2087-2093.

Tejeda, H.A., Shippenberg, T.S., y Henriksson, R. (2012). The dynorphin/kappa-opioid receptor system and its role in psychiatric disorders. *Cell Mol Life Sci*, 69: 857-896.

Thorsten, K., Stoffers, J., Bempohl, F., y Lieb, K. (2014). Borderline Personality Disorder and Comorbid Addiction Epidemiology and Treatment. *Deutsch Arztebl Int*, 111(16): 280-286.

Tiet, Q., y Mausbach, B. (2007). Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(4): 513-536.

Tirado, J., Farré, A., Mestre-Pintó, J., Szerman, N., y Torrens, M. (2018). Patología dual en depresión: recomendaciones en el tratamiento. *Adicciones*, 30(1): 66-76.

Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., y Farré, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, 78: 1-22.

Torrens, M., Mestre-Pintó, J.I., y Domingo-Salvany, A. (2015). *Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe*. Lisboa: EMCDDA.

Tragesser, S.L., Jones, R.E., Robinson, R.J., Stutler, A., y Stewart, A. (2013). Borderline personality disorder features and risk for prescription opioid use disorders. *J Pers Disord*, 27(4): 427-441.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2017). *World Drug Report 2016*. Viena: UNODC. [http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR\\_2016\\_Chapter\\_1\\_Opiates.pdf](http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_Chapter_1_Opiates.pdf).

Verheul, R. (2001). Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*, 16(5): 274-282.

Watkins, A., John, A., Bradshaw, C., Jones, J., y Jones, M. (2019). Schizophrenia in high risk opioid users: A short communication on an autopsy study. *Psychiatry Research*, 276: 112-114. doi: 10.1016/j.psychres.2019.04.026Get rights and content.

Weibel, S., Mallaret, M., Bennouna-Greene, M., et al. (2012). A case of acute psychosis after buprenorphine withdrawal: abrupt versus progressive discontinuation could make a difference. *J Clin Psychiatry*, 73: 756.

Welsh, J.W., Knight, J.R., Hou, S.S., et al. (2017). Association between substance use disorders and other psychiatric disorders. *Journal of Adolescent Health*, 60: 648-652.

Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Hennen, J., Reich, D.B., y Silk, K.R. (2004). Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry*, 161: 2108-2114.



- AD, antidepresivos  
 ADD, antidepresivos duales  
 ADT, antidepresivos tricíclicos  
 ATC, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos  
 AP, antipsicóticos  
 APG, antipsicóticos de 1.ª generación  
 ASG, antipsicóticos de 2.ª generación  
 ATV, área tegmental ventral  
 BTSAS, Behavioral Treatment for Substance Abuse in Schizophrenia  
 BZD, benzodiacepina  
 CIE, Clasificación Internacional de Enfermedades (OMS)  
 CIE10, (OMS 2008)  
 COPE, Concurrent Treatment of PTSD and Substance Use Disorders Using Prolonged Exposure  
 CRAFT, Community Reinforcement and Family Training  
 DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA)  
 DSM5, (APA 2014)  
 ECA, ensayos clínicos aleatorizados  
 EDADES, Encuesta sobre alcohol y drogas en España (Plan Nacional sobre Drogas)  
 EM, entrevista motivacional  
 EuropASI, European Addiction Severity Index  
 GABA, ácido gamma amino butírico  
 GAF, Global Assessment of Functioning  
 ILP, inyectables de liberación prolongada  
 IPDE, International Personality Disorder Examination  
 ISRN, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina  
 ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina  
 iv, intravenosa  
 LAAM, levo-alfa-acetil-metadol  
 MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory  
 NCS, Encuesta Nacional de Comorbilidad  
 NESARC, National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions  
 NMDA, ácido N-metil-D-aspartico  
 OMS, Organización Mundial de la Salud  
 OPM, opiáceos de prescripción médica  
 PMO, programa de mantenimiento con opiáceos  
 PNSD, Plan Nacional Sobre Drogas  
 POMC, proopiomelanocortina  
 PRISM, Psychiatric Research Interview for Substance and Mental disorders  
 QTc, intervalo entre la onda Q y la onda T corregido  
 SAO, síndrome de abstinencia de opioides  
 SCL-90, Symptom Checklist 90  
 SEP, síntomas extrapiramidales  
 SNC, sistema nervioso central  
 SOE, sistema de opioide endógeno  
 SS, Seeking Safety  
 STEPPS, Systems Training for Emotional Predictability & Problem Solving  
 TA, trastorno de ansiedad  
 TAG, trastorno de ansiedad generalizada  
 TB, trastorno bipolar  
 TCC, terapia cognitivo-conductual  
 TEPT, trastorno de estrés postraumático  
 TLP, trastorno límite de la personalidad, borderline o de inestabilidad emocional  
 TMM, tratamiento de mantenimiento con metadona  
 TOC, trastorno obsesivo compulsivo  
 TP, trastorno de personalidad  
 TUO, trastorno por uso de opioides  
 TUS, trastorno por uso de sustancias  
 VIH, virus de la inmunodeficiencia humana







0. Concepto, epidemiología y diagnóstico.  
Marco general de tratamiento  
F. PASCUAL, J. J. FERNÁNDEZ, S. DÍAZ, C. SALA
1. Alcohol  
M. BALLCELS, G. FLÓREZ, C. UZAL
2. Cannabis  
F. ARIAS, M. BALCELLS
3. Cocaína y otros estimulantes  
E. OCHOA, P. SEIJO
4. Opiáceos  
J. J. FERNÁNDEZ, T. ORENGO
5. Ansiolíticos  
J. GUARDIA, G. FLÓREZ
6. Otras sustancias  
B. CLIMENT, F. ARIAS
7. Adicciones comportamentales  
S. FERNÁNDEZ, M. CORTÉS
8. Resumen de intervenciones farmacológicas.  
Vademecum. Árboles de decisiones lógicas  
F. ARIAS, J. J. FERNÁNDEZ, G. FLÓREZ, E. OCHOA  
M. CORTÉS, S. FERNÁNDEZ

Colaboran:

