

Manejo clínico de pacientes con diagnóstico dual: tratamiento de los pacientes farmacodependientes con trastornos psiquiátricos mayores

Juan Francisco Gálvez Flórez¹
David Andrés Rincón Salazar²

Resumen

Introducción: Los esfuerzos para avanzar en el tratamiento de patologías duales buscan integrar las intervenciones terapéuticas que permitan mejorar sus tasas de remisión y recuperación. A pesar de la contundente evidencia epidemiológica que asocia el consumo de sustancias con las patologías psiquiátricas mayores, las pautas de tratamiento están basadas en combinaciones que carecen sustento clínico. *Objetivos:* Describir de forma concisa los estudios clínicos más relevantes sobre intervenciones psicofarmacológicas y psicoterapéuticas en estos pacientes, para desarrollar guías clínicas de manejo dinámicas y flexibles que ayuden en las estrategias usadas en el Eje Cafetero, en Colombia. *Método:* Búsqueda en la literatura biomédica en Medline, OVID, Proquest, Scielo y EMBASE, cruzando la expresión MeSH diagnóstico dual con tratamiento y pronóstico, delimitando los resultados a los estudios clínicos, revisiones sistemáticas y/o metanálisis en español o inglés en los últimos 25 años en la población farmacodependiente adulta. *Resultados:* De los 246 artículos arrojados por nuestra búsqueda, se seleccionaron 126, considerados de relevancia clínica por calidad metodológica y resultados en términos de seguridad, eficacia y efectividad. *Conclusiones:* Se describen los resultados de los estudios clínicos sobre los cuales se basan los nueve protocolos de intervención para pacientes con diagnóstico dual que consultan al Instituto Especializado en Salud Mental Clínica El Prado.

Palabras clave: diagnóstico dual, psicoterapia, psicoterapia de grupo, psicofarmacología, medicina basada en la evidencia.

¹ Médico psiquiatra y especialista en psiquiatría de enlace de la Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio. Profesor asistente del Departamento Psiquiatría y Salud Mental de Pontificia Universidad Javeriana. Asesor científico y director de Investigación del Instituto Especializado en Salud Mental, Clínica El Prado. Armenia, Colombia.

² Médico de la Universidad del Quindío. Psiquiatra de la Pontificia Universidad Javeriana. Programa Adicciones del Instituto Especializado en Salud Mental, Clínica El Prado. Armenia, Colombia.

Title: Clinical Management of Dually Diagnosed Patients: Treatment for Drug Abusing and Dependent Patients with Major Psychiatric Comorbidities

Abstract

Introduction: In an effort to treat dually diagnosed patients, multiple therapeutic interventions that have shown efficacy for inpatients with major psychiatric disorders or substance abuse have been used in combination. In spite of the vast evidence of the association between drug abuse and major psychiatric disorders, most guidelines for the treatment of dually diagnosed patients are based on combinations that lack enough evidence, thus limiting their success. To date, no treatment has shown promise of long-term effectiveness. *Objective:* To describe briefly the available evidence for relevant psychotherapeutic and psychopharmacological strategies in the treatment of dually diagnosed patients. At the same time, we hope to develop dynamic and flexible algorithms to be included in the Clinical Guidelines for the Treatment of Dually Diagnosed Patients admitted to El Prado Psychiatric Institute in Armenia, Colombia. *Method:* We searched the Biomedical Literature on Medline, OVID, Proquest, Scielo, and EMBASE for articles matching the MeSH, dual diagnosis with treatment and prognosis, limiting results to clinical trials, systematic reviews, meta-analysis and clinical guidelines published in the last 25 years in adult population. *Results:* 246 articles were downloaded, of which 146 were selected after carefully reviewing all abstracts that met our established inclusion criteria in terms of methodology, safety, efficacy and effectiveness of the interventions. *Conclusion:* The clinical evidence available supports the nine protocols designed for the treatment of dually diagnosed patients in the addiction program of El Prado Psychiatric Institute in Armenia, Colombia.

Key words: Dual diagnosis, psychotherapy, group therapy, psychopharmacology, evidence-based medicine.

Introducción

Los esfuerzos paralelos para lograr avanzar en el tratamiento de los pacientes con patologías duales han buscado integrar, de la forma más armoniosa, las posibles combinaciones de intervenciones terapéuticas, que permitan mejorar las tasas de remisión y recuperación de estos pacientes (1). Las intervenciones psicoterapéuticas han sido adaptadas, con resultados positivos, tanto sobre los trastornos relacionados con el consumo de sustancias como en las patologías psiquiátricas que anteceden o se desarrollan en el proceso adictivo

(2,3). Por otro lado, las intervenciones con diversos psicofármacos han sido integradas a partir del conocimiento que deriva de las enfermedades psiquiátricas. Las decisiones terapéuticas en la población de pacientes duales requieren tener en cuenta las interacciones droga-droga, potenciales reacciones cruzadas en los receptores del sistema nervioso central, neurotoxicidad mediada por las sustancias de abuso, y potencial adictivo de los medicamentos que se piensan emplear como parte de la estrategia terapéutica.

La Asociación Brasileira para el Estudio de Trastornos Relacionados

con el Consumo de Alcohol y Sustancias ha realizado una revisión clínica de los criterios diagnósticos y terapéuticos para las patologías duales más prevalentes (1). Gual describe la situación actual del tratamiento de los pacientes con diagnóstico dual en el territorio español (2). El 33,8% de los adictos presentaban la condición de diagnóstico dual codificable por las clasificaciones del CIE-10 y el DSM-IV. La depresión mayor fue la más prevalente, con un 21,6%, seguido por los trastornos de ansiedad, en el 11,7% de los casos. Los pacientes que abusaban de más de una sustancia tenían dos veces más prevalencia de comorbilidades psiquiátricas. Esta condición confiere un mayor riesgo psicopatológico y peor pronóstico para los pacientes con trastornos psiquiátricos mayores, mientras no parecen influir de forma significativa sobre las tasas de adherencia a los programas de detoxificación y rehabilitación a largo plazo.

En esta muestra de pacientes, los antidepresivos fueron los medicamentos psiquiátricos más prescritos, en un 62,4% de los casos. Todos los equipos interdisciplinarios incluidos en el tratamiento de estos pacientes insisten en la necesidad de abordar ambas patologías, al integrar las problemáticas sobre un solo eje de trabajo que incluya grupos empeñados en modificar el curso de ambas comorbilidades, con el fin de lograr un impacto positivo

sobre el bienestar y la calidad de vida de los pacientes (1-4).

Curso longitudinal en pacientes con diagnóstico dual

Esta comorbilidad lleva a un aumento en las tasas de recaídas, imposibilidad para permanecer en los programas de rehabilitación, así como a un mayor número de hospitalizaciones y costos a largo plazo (5). Sin embargo, el curso longitudinal del diagnóstico dual en psiquiatría no ha sido evaluado de forma sistemática, y los resultados de los pocos estudios abiertos y controlados son contradictorios en muchos aspectos (6). Algunos autores sostienen que el estrés mental es menor en la actualidad al compararlo con los niveles reportados en el pasado en la población de pacientes dependientes a opiáceos, cocaína, alcohol, y aquellos que presentan más de una sustancia dentro de su perfil de consumo (7-14).

La investigación clínica en patología dual sostiene que existe una relación inversamente proporcional entre el estrés mental generado por la presencia de una comorbilidad psiquiátrica y un pobre pronóstico para la patología adictiva (15-19). Otros han demostrado disminuciones en el consumo en las primeras fases del seguimiento, y recuperan la estabilidad del patrón de consumo en el largo plazo (20). Las diferencias pueden ser atribuibles a discrepancias en las muestras

seleccionadas, la cantidad que permanecieron abstemios, los espacios temporales entre mediciones, y el tipo de métodos utilizados para evaluar los niveles de estrés presentes en los pacientes.

La asociación entre severidad de la adicción y el desarrollo de alguna patología psiquiátrica tampoco es clara (6). Los factores sociodemográficos, psicosociales, el grado de expresión psicopatológica y la influencia de las características del consumo han sido evaluados como posibles predictores de mayor severidad clínica y mal pronóstico a largo plazo. Una serie de estudios han encontrado una asociación directa entre el número de comorbilidades en el eje I del DSM-IV y la presencia de complicaciones psiquiátricas en el seguimiento (21-26). Los pacientes con compromiso del eje II parecen tener cursos más tórpidos y peor pronóstico de las entidades psiquiátricas comórbidas (27).

Bakken y cols. tomaron una muestra con 287 pacientes que fueron admitidos a programas tanto hospitalarios como ambulatorios para adicción a sustancias; para ello, evaluaron la estabilidad de los trastornos mentales a lo largo de seis años de seguimiento (6). Después de controlar todas las variables, concluyeron que las tasas de compromiso mental de los pacientes adictos se mantienen estables durante todo el tiempo de seguimiento, excepto en la subpoblación de pacientes femeninas, que logran

mantener la abstinencia, donde disminuye el grado de compromiso psicopatológico longitudinal. Reportan factores independientes que podrían predecir mayor compromiso mental, como algunos trastornos específicos del eje I y II.

La fobia social (FS), el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno por somatización (TS), los trastornos de personalidad del grupo B y C del DSM-IV, así como la severidad del consumo de sustancias fueron factores significativos, después de controlar para la edad, el sexo y el tipo de sustancia de abuso involucrada.

Tratamiento farmacológico de los pacientes con patología dual

Nicotina

En 1999, Rose-Chase y cols. desarrollaron el primer programa estructurado para el manejo de la adicción a la nicotina en pacientes con enfermedades mentales crónicas (28). Esta primera experiencia demostró la importancia y necesidad de utilizar estrategias psicoeducativas específicas, para que los enfermos mentales se interesaran más por conocer acerca de los perjuicios del cigarrillo y las ventajas que trae dejar de fumar.

Saxon realizó un estudio piloto que evalúa el efecto terapéutico del bupropion, así como de los parches de reemplazo nicotínico en pacientes fumadores pesados que sufren

de comorbilidades psiquiátricas importantes (29). Sólo un 41% de la muestra completó el protocolo durante el primer mes, y un 15%, a las ocho semanas de seguimiento. Las intervenciones sólo mostraron un efecto modesto sobre las tasas de consumo, que logró reducir los niveles de CO₂ en visitas posteriores.

El grupo de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA) evaluó de manera retrospectiva los tratamientos para tabaquismo en 231 hombres, durante 18 meses previos; se midió para la presencia de trastornos mentales comórbidos y sus efectos sobre el tratamiento (30). El 36% de los pacientes lograron abstenerse de fumar al final del protocolo. Aquellos pacientes con comorbilidades psiquiátricas graves, como trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia o alcoholismo crónico tuvieron tasas significativamente menores de abstinencia (31).

Antipsicóticos, esquizofrenia y diagnóstico dual

Una revisión sistemática de la literatura realizada en el 2007, dirigida por San y cols., no encontró información relevante acerca de la utilización de antipsicóticos típicos en esquizofrénicos que sufren de adicciones concomitantes (32). El manejo de los pacientes psicóticos se sustenta, únicamente, en reportes de casos, series, estudios abiertos y retrospectivos, que demuestran una disminución en el consumo de

sustancias y alcohol, con mejoría de la sintomatología psiquiátrica, al adherirse a estos medicamentos de forma longitudinal. Green y cols. han propuesto que los antipsicóticos atípicos pueden disminuir el consumo de sustancias en pacientes esquizofrénicos, al regular las disfunciones inherentes a vías de neurotransmisión mesocorticolímbicas (33).

Recomiendan la utilización de la clozapina en pacientes con patología dual, con la adición de naltrexona en aquellos que sean resistentes a las intervenciones iniciales con antipsicóticos atípicos. Aclaran que el efecto terapéutico esperado es para la clase de medicamentos y no específico para este agente pseudoclásico.

Los antipsicóticos típicos también han sido evaluados con resultados desalentadores en pacientes con patología dual y psicosis. Brown y Rush *aleatorizaron* a 24 pacientes que venían recibiendo antipsicótico típico para su trastorno mental, a suspenderlo o a continuarlo (34). Al final de las doce semanas de seguimiento, los pacientes que habían suspendido el tratamiento antipsicótico inicial reportaban menos puntajes en las escalas aplicadas para evaluar la afección por las sustancias, a pesar de no presentar disminuciones en el porcentaje de consumo. La adición de quetiapina en los pacientes que la necesitaron demostró mejores resultados en términos de la afección, al ser comparado paralelamente con aquellos que

permanecieron recibiendo típicos a lo largo del estudio.

Son varios los estudios que evaluaban la acción terapéutica de la clozapina en pacientes esquizofrénicos con diagnóstico dual (35-37). Zimmet y Green publicaron un reporte retrospectivo de pacientes esquizofrénicos con diagnóstico dual que fueron tratados con clozapina (36). El 74% de los pacientes continuaban adheridos a la clozapina para el momento del análisis. Un 85% de los pacientes que al inicio eran adictos a las sustancias y al alcohol disminuyeron las cantidades de consumo. La disminución en el consumo, como consecuencia de la óptima adherencia, estuvo directamente relacionada con una disminución en la expresión psicopatológica del trastorno psicótico. Brunette y cols. evaluaron la probabilidad de recaídas en el consumo en 25 pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos que tomaron clozapina, frente a 70 pacientes que tomaron antipsicóticos diferentes a la clozapina durante la evaluación longitudinal (37). Los pacientes que tomaron clozapina durante los primeros seis meses de tratamiento tuvieron menor probabilidad de recaer que aquellos pacientes que tomaban otros antipsicóticos (8% frente a 40%).

Akerele y Levin realizaron un ensayo clínico controlado, aleatorizado, donde comparaban la eficacia de olanzapina frente a risperidona para disminuir la afección y consumo de marihuana y cocaína, en una muestra de esquizofrénicos, por 14

semanas (38). Ambos grupos fueron presentando una disminución en el porcentaje de exámenes de tamizaje positivo para las sustancias, con un efecto más marcado de abstinencia para el grupo que recibía olanzapina.

Un estudio retrospectivo de 55 pacientes incluidos en un programa para diagnóstico dual por 90 días evaluó la efectividad de los antipsicóticos atípicos; para ello, partió del cumplimiento del tratamiento y la adherencia al programa longitudinal como medida de desenlace primaria (39). Las medicaciones estudiadas incluyeron olanzapina, risperidona, ziprasidona y neurolépticos típicos de depósito. Los pacientes se mantuvieron por más tiempo en el tratamiento con risperidona y ziprasidona, al compararlos con aquellos que recibían olanzapina o típicos de depósito. El 84% de los pacientes que tomaban risperidona, así como el 64% de aquéllos a quienes se les administró ziprasidona completaron el programa, mientras que sólo el 40% de los que se les formulaba depósito y el 33% del grupo que recibió olanzapina lograron concluir el tratamiento.

Potvin y cols. llevaron a cabo un estudio abierto en Montreal, en 24 pacientes con diagnóstico dual. Allí se realiza un cambio en el tratamiento que estaban recibiendo, que incluyó fumarato de quetiapina como opción terapéutica, durante 12 semanas (41). Sin embargo, el diseño de este ensayo clínico, la pobre adherencia reportada y el tamaño de la muestra limitan la

posibilidad de extrapolar los resultados de forma confiable a toda la población que sufre de psicosis y adicción simultáneas.

Rubio y cols. corrieron un estudio abierto en 115 esquizofrénicos con diagnóstico dual; aleatorizaron a 57 pacientes a recibir risperidona inyectable, mientras a 58 de ellos se les administró zuclopentixol, medicación de depósito de primera generación (42). La risperidona inyectable de acción prolongada demostró ser más efectiva que el medicamento típico de depósito en esta muestra de pacientes, en el control de síntomas psicóticos, en pacientes con esquizofrenia más adicción.

Albanese condujo un estudio abierto prospectivo de características naturalísticas en 16 hombres con historia de dependencia a la cocaína y un trastorno psiquiátrico asociado por criterios del DSM-III-R (43). El 81% de los pacientes reportaron mejorías en el CGI con risperidona, con leve o ausente sensación de avidez por el consumo de sustancias al final de cuatro semanas. Los resultados son prometedores en términos del cumplimiento y adherencia a los tratamientos, con tasas cercanas al 88% en esta muestra, por encima del 32% reportado en pacientes que reciben tratamientos convencionales. La risperidona puede llegar a ser segura y efectiva en esta población de pacientes cocaínómanos con psicosis crónicas.

En un estudio piloto evaluaron la eficacia de 15 mg de aripiprazole

en diez pacientes esquizofrénicos con adicción a la cocaína (44). El 60% completaron las ocho semanas de seguimiento, con una disminución en los exámenes de orina positivos, avidez por consumir alcohol y/o cocaína a partir de la segunda semana de tratamiento con aripiprazole. En otro estudio abierto con veinte pacientes esquizoafectivos y bipolares con diagnóstico dual se decidió cambiar los antipsicóticos que venían recibiendo, por aripiprazole, durante doce semanas (45). Se observaron respuestas significativas en todas las medidas de desenlace que evaluaban síntomas psiquiátricos, sin marcados efectos secundarios que ameritaran la discontinuación del tratamiento. Un 85% de los pacientes disminuyeron la cantidad de dinero invertido en alcohol y sustancias (46).

Trastorno bipolar, sustancias y dualidad

Las tasas de consumo de alcohol y sustancias ilícitas en pacientes que sufren de trastorno bipolar (TB) son significativamente mayores que en la población general. Se calcula que alrededor de un 61% de pacientes que cumplen criterios para trastorno bipolar tipo I consumen algún tipo de sustancia que afecta el curso y pronóstico de su patología (47). En el 2006, Brown publicó una revisión de los únicos cuatro estudios controlados disponibles en población con TB y adicción concomitante, realizados con carbonato de litio, valproato,

carbamazepina y quetiapina, los cuales han arrojado, en alguna medida, resultados positivos en esta población con diagnóstico dual.

Ostacher y Sachs, en el programa para TB del Massachussets General Hospital (MGH), reportaron que un 40%-70% de los pacientes que pertenecen al espectro bipolar cumplen criterios para trastornos relacionados con el consumo de sustancias (48). La asociación en el ámbito clínico se traduce en peores pronósticos, mayor sintomatología, conductas suicidas, episodios prolongados, con marcada disminución en la funcionalidad y calidad de vida. Recomiendan la utilización de estabilizadores convencionales, de nueva generación, algunos antipsicóticos atípicos y psicoterapias, como alternativas de manejo soportadas en estudios con escaso poder.

La quetiapina ha sido estudiada en el trastorno bipolar comórbido con dependencia específica a la cocaína. Brown y cols. corrieron un estudio abierto, en el cual se administra quetiapina durante doce semanas, sumado al régimen terapéutico de 17 pacientes bipolares que sufren de patología dual (49). A pesar de una evidente mejoría clínica sobre los síntomas de la bipolaridad, no se encontraron diferencias en términos de la disminución en la cantidad de dinero gastado en consumo de cocaína, rastreos toxicológicos positivos, así como los días perdidos de trabajo.

El consumo de cannabinoides en pacientes bipolares alcohólicos y las implicaciones en el tratamiento han sido evaluadas por Salloum y cols. en la Universidad de Pittsburg (50). Los pacientes bipolares que consumen cannabinoides tienen adicciones más severas, son más jóvenes, sufren de otras comorbilidades psiquiátricas incapacitantes, viven en condiciones desfavorables, con niveles educativos bajos, y un mayor número de cuadros maniformes en el curso longitudinal de la enfermedad. El consumo tiene un impacto negativo sobre la enfermedad afectiva, así como en los procesos de rehabilitación, tratamientos psicofarmacológicos dirigidos a la adicción y la posibilidad de abstenerse de consumir alcohol en el futuro.

El valproato había sido estudiado diez años atrás por el Grupo de Brady y cols., en un piloto, con nueve pacientes bipolares adictos, por 16 semanas; se midió su efecto sobre los síntomas afectivos, así como en los índices de consumo y severidad de la adicción (51). No se reportaron efectos secundarios importantes, signos de toxicidad o alteraciones en las pruebas de función hepática, con disminuciones significativas en las escalas para depresión y manía a partir de la semana cuatro, manteniéndose a lo largo de los cuatro meses del estudio. La instauración de la terapia con valproato también se asoció con disminución en el número de días en los cuales se utilizó la sustancia.

Anticonvulsivantes atípicos en el tratamiento del diagnóstico dual

Los medicamentos anticonvulsivantes de nueva generación han sido estudiados en los pacientes con patología dual, por Gentry y cols. (52). Revisaron la acción de la gabapentina, la tiagabina y la oxcarbazepina, y mostraron que cada medicación parece tener potenciales terapéuticos interesantes para la población con trastorno bipolar y consumo de sustancias, que debe incentivar la investigación de estas moléculas en el futuro. La gabapentina cuenta con estudios abiertos que evalúan su efecto terapéutico en nueve pacientes psiquiátricos con adicción a la cocaína, durante 24 semanas (53). El medicamento demostró ser seguro, bien tolerado, eficaz en reducir el consumo de cocaína en esta muestra de pacientes psiquiátricos en la comunidad. La oxcarbazepina en dosis altas, alrededor de 1.500-1.800 mg día, bajo condiciones experimentales en población de pacientes alcohólicos, ha demostrado disminuir las recaídas al consumo en un 59%, frente a 40,7% al asociarlo a la monoterapia con naltrexona, considerada patrón de oro en prevenir las recaídas en alcohólicos sin comorbilidades establecidas (54).

La lamotrigina ha sido estudiada por el grupo español de Rubio y cols., en 28 pacientes bipolares con diagnóstico de dependencia alcohólica, por los criterios del DSM-IV, bajo condiciones de ensayo abierto

a lo largo de doce semanas (55). En este protocolo, el medicamento se adiciona al régimen terapéutico que venían recibiendo estos enfermos, en dosis ascendentes de 25 mg cada dos semanas, hasta 300 mg vo cada día. Al final, se presentaron diferencias significativas en las mediciones realizadas; se mostraron mejorías en el trastorno bipolar, así como en los parámetros de abidez, consumo y abstinencia de bebidas alcohólicas. La lamotrigina fue bien tolerada, sin presentar efectos adversos importantes, que ameritan su estudio en condiciones experimentales más favorables. Este anticonvulsivante había sido evaluado previamente en pacientes esquizofrénicos que tomaban clozapina, con el fin de potenciar la respuesta terapéutica sobre la patología dual asociada con consumo de alcohol (56). Kalyoncu y cols., en la Universidad de Estambul, reportan tres casos en los cuales la combinación se asocia con reducción en el consumo de alcohol y abidez en pacientes con esquizofrenia.

Antidepresivos, comorbilidades depresivas y adicciones

Los antidepresivos parecen ser beneficiosos en pacientes con adicciones severas, acompañados de procesos psicoterapéuticos paralelos, los cuales parecen potenciar los efectos de la intervención sobre el consumo de la sustancia (57). Hesse realizó un metaanálisis de todos los estudios en patología dual

que incluían una intervención con antidepresivos, donde se evaluara un brazo de intervención psicosocial y otro de tratamiento usual sólo con el antidepresivo. Los resultados demostraron que el efecto del medicamento se disipa en los pacientes que reciben la intervención cognoscitivo comportamental, mientras que el antidepresivo frente al placebo sí muestra diferencias que favorecen la intervención, en términos del efecto terapéutico. Sin embargo, no se puede concluir que el antidepresivo sea mejor que la intervención psicoterapéutica. La combinación de las dos intervenciones sí parece ser más beneficiosa cuando no existe una adecuada respuesta inicial a una de las intervenciones por separado.

Watkins y cols. seleccionaron a 1.356 pacientes deprimidos para recibir, aleatoriamente, tratamiento usual, medicación o psicoterapia (58). Bajo condiciones de tratamiento usual, los pacientes con depresión más abuso de sustancias psicoactivas tenían un mayor riesgo de continuar deprimidos, a pesar de cumplir con el esquema terapéutico instaurado. Los desenlaces primarios fueron mejores en los grupos que recibieron tratamiento específico, tanto psicofarmacológico como psicoterapéutico, para patología dual asociada con depresión mayor, durante el primer año de seguimiento.

La eficacia de los antidepresivos en los pacientes que abusan de sustancias psicoactivas, con o sin

depresión mayor comórbida, ha sido evaluada en un metaanálisis recientemente publicado (59). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no parecen brindar beneficios adicionales o ser mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos (AT) en la población de adictos con comorbilidad depresiva.

Antidepresivos tricíclicos (AT)

La imipramina es el primer medicamento antidepresivo evaluado de forma controlada en 17 pacientes con depresión y patología dual asociada con consumo de opiáceos, en mantenimiento simultáneo con metadona (60). El 53% de los pacientes presentaron mejorías, tanto en el cuadro depresivo como en los índices de abuso, recaídas, infección por VIH y permanencia en los tratamientos. El mismo grupo de investigación llevó a cabo un segundo estudio controlado, al comparar imipramina frente a placebo en pacientes deprimidos, en tratamiento crónico con metadona (61). De 137 pacientes aleatorizados a recibir de forma ciega imipramina o placebo por doce semanas, sólo 84 completaron, por lo menos, las primeras seis semanas del protocolo, de los cuales el 57% presentaron respuestas antidepresivas significativas a la imipramina; mientras sólo el 7% reportaron mejoría con el placebo. La imipramina también demostró algún grado modesto de superioridad en medidas que evaluaban avidez y consumo de

sustancias. A pesar de estas claras mejorías en el cuadro clínico, pocos pacientes en la muestra lograron mantener exámenes toxicológicos negativos a lo largo del estudio.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS cuentan con varios estudios en población de pacientes adictos deprimidos que sufren de comorbilidades psiquiátricas (62-66). Petrakis y cols., en un estudio piloto, incluyeron a 22 pacientes con historia de dependencia a la heroína, en mantenimiento con metadona, que presentaban historia de cuadros depresivos y/o adicción concomitante a la cocaína (62). Se les administró fluoxetina en dosis terapéuticas, y se demostró una disminución significativa en los síntomas depresivos, con pobres efectos sobre los procesos adictivos de los pacientes. Cornelius y cols. seleccionaron a 51 pacientes alcohólicos con episodio depresivo mayor a recibir, aleatoriamente, fluoxetina o placebo durante doce semanas de seguimiento; realizaron evaluaciones semanales para determinar el cambio en ambas patologías (63). La mejoría de los síntomas depresivos fue mayor en el grupo que recibió la intervención con el antidepresivo, con disminuciones en el consumo de alcohol longitudinal. La fluoxetina también fue evaluada en este mismo estudio en los pacientes alcohólicos deprimidos con adicción a la marihuana (64). La

cantidad de cigarrillos de marihuana consumidos por el grupo que recibió placebo era 20 veces más alta que la reportada en el grupo que recibió fluoxetina, mientras el número de días de consumo fue cinco veces menor en el grupo que recibía el antidepresivo.

Este ISRS fue evaluado contra placebo en un estudio clínico en 86 pacientes deprimidos con adicción a la cocaína durante doce semanas (65). Los efectos de la medicación fueron bastante modestos; finalmente, arrojaron un resultado negativo para la utilización de este ISRS en el tratamiento de la adicción a cocaína, acompañada de marcada sintomatología depresiva.

Otro grupo seleccionó a 100 pacientes alcohólicos para recibir, aleatoriamente, sertralina en dosis de 200 mg vo cada día o placebo por 14 semanas (66). Al momento de ingresar al ensayo, el 53% presentaba historia clínica de trastornos depresivos, mientras el 47% no había recibido nunca ese diagnóstico. El tratamiento con sertralina disminuyó la cantidad de alcohol consumido en pacientes con o sin antecedentes de depresión mayor en el pasado.

Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y serotonina (ISRNS)

VENLAFAXINA

La venlafaxina es el único medicamento antidepresivo de mecanis-

mo dual sobre ambas vías de neurotransmisión que cuenta con estudios en pacientes con patología dual. Se examinó a 13 pacientes adictos a la cocaína deprimidos, quienes no habían presentado respuesta a un ensayo con desipramina a dosis suficientes, o simplemente no la pudieron tolerar por el tiempo necesario para observar respuesta (67). Se les administró venlafaxina en dosis promedio de 150 mg cada día por doce semanas consecutivas, al aplicar el HAM-D como instrumento de medición. El 85% de los pacientes que completaron el protocolo presentaron mejorías significativas en términos de la remisión de los síntomas afectivos, con un 75% de reducción en el consumo de cocaína en la muestra seleccionada. Los resultados preliminares sugieren que la venlafaxina es bien tolerada por estos pacientes, es segura y tiende a actuar un poco más rápido que las medicaciones mencionadas previamente. El resto del medicamento con mecanismo dual, dentro de los cuales se incluyen la mirtazapina, la duloxetina y el milnacipram, no cuentan con estudios suficientes para ser mencionados como alternativa de manejo segura y eficaz para pacientes con diagnóstico dual.

Antidepresivos bloqueadores del receptor 5HT₂ (SARI)

La nefazodona ha sido estudiada y se ha evaluado su eficacia en pacientes deprimidos con adicción

al alcohol y la cocaína (68-69). En una muestra de 41 pacientes, se compararon alcohólicos con depresión mayor que recibieron nefazodona en dosis de 200-600 mg día más psicoterapia, con aquellos que recibieron placebo más psicoterapia por diez semanas consecutivas (68). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la intervención con nefazodona y placebo, en términos de síntomas afectivos, a pesar de que la tendencia fue a observar mayores respuestas en el grupo al que se le administraba el psicofármaco. La ausencia de diferencias estadísticas se puede explicar por las limitaciones en cuanto al poder del estudio. A pesar de esto, en los pacientes que recibieron la nefazodona se reportaron reducciones en la cantidad de alcohol ingerido, así como en el número de días de ingesta pesada, los cuales alcanzaron la significancia estadística. Se requieren estudios a mayor escala en pacientes alcohólicos con depresión, que evalúen la acción de este medicamento.

En un segundo estudio, Ciraulo y cols. evaluaron la acción terapéutica de la nefazodona, en dosis promedio de 200 mg vo día, frente a placebo, en 69 pacientes deprimidos, con trastornos relacionados con el consumo de cocaína, por ocho semanas (69). Se reporta menor consumo de cocaína y avidez en los pacientes seleccionados, aleatoriamente, a recibir el antidepresivo SARI, medido a través del metabolito benzoylecgo-

nina rastreado en orina, que confirmaría el consumo de la sustancia. No hubo diferencias entre los grupos de intervención en medidas como humor, funcionamiento psicosocial o autorreportaje de consumo de cocaína. Se requieren estudios a mayor escala en pacientes alcohólicos con depresión, que evalúen la acción de este medicamento.

Combinaciones de antidepresivos

La literatura en combinaciones de antidepresivos en pacientes con patología dual es escasa. Sólo se encuentra disponible una serie de tres casos de pacientes que presentaron una respuesta rápida y sostenida a una combinación de reboxetina con escitalopram (70).

Problemas con la prescripción de antidepresivos en la población con patología dual

Algunos autores han abordado el abuso de sustancias en pacientes con trastornos de base afectiva, como un factor de riesgo importante para generar manías inducidas por el ciclaje y desestabilización asociada con los antidepresivos. Manwani, Goodwin y Ghaemi identificaron 335 ensayos con antidepresivos en 98 pacientes bipolares, manejados en clínicas especializadas de Cambridge, desde el 2000 hasta el 2004 (71). Al realizar un control de las variables de confusión a partir de

un modelo de regresión logística, se reporta un riesgo cinco veces mayor para presentar ciclaje con antidepresivos en población de pacientes bipolares con diagnóstico dual. Otros factores asociados con la posibilidad de ciclar son: sexo femenino, sufrir de TB tipo II o recibir antidepresivos tricíclicos como terapia de primera línea, sin cubrimiento con estabilizadores del ánimo.

La resistencia a los tratamientos psicofarmacológicos es un problema frecuente en la atención de pacientes con diagnóstico dual. Nunes y cols. aconsejan siempre reevaluar el diagnóstico de trabajo, buscar comorbilidades latentes, generar alternativas novedosas de intervención a partir de combinaciones de medicamentos en el contexto clínico de la resistencia a los antidepresivos (72). Reconocer otros trastornos relacionados con el consumo de sustancias es fundamental en el ejercicio clínico con estos pacientes; es necesaria la internación para clarificar los diagnósticos durante periodos de abstinencia controlada en los adictos más severamente enfermos.

Se considera que los ISRS y AT son los medicamentos de primera elección en abusadores de sustancias que estén deprimidos, mientras recomiendan extrapolar algunas de las estrategias de potenciación en depresión resistente, combinar medicamentos y utilizar Tecar en los casos más dramáticos, teniendo en cuenta los componentes psicopatológicos de base en el paciente. Cada

paciente debe ser individualizado en la selección de los tratamientos, y recordar las potenciales interacciones droga-droga que se pueden producir por los cambios en el metabolismo hepático, en pacientes con adicciones crónicas. Los antidepresivos con marcados efectos anticolinérgicos, así como aquéllos con perfiles de acción similares a los de las anfetaminas, son medicamentos con algún potencial de abuso por parte de esta población especial de pacientes psiquiátricos.

Psicofarmacología de los trastornos de ansiedad en adicciones

Son pocos los ensayos clínicos que han evaluado las terapias psicofarmacológicas en pacientes que presentan problemas adictivos asociados con trastornos de ansiedad (73,74). Randall y cols. evaluaron paroxetina frente a placebo en 15 pacientes alcohólicos con fobia social, durante ocho semanas (73). Demostraron diferencias significativas en la medición de los niveles de ansiedad a partir del Clinical Global Index (CGI) y el Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), mientras no se pudieron apreciar diferencias en la cantidad o frecuencia de consumo de alcohol. Dannon y cols. compararon el tratamiento para trastorno de pánico (TP) con paroxetina, en 66 pacientes, dentro de los cuales se encontraban incluidos 24 pacientes, cuyo trastorno estaba relacionado con el consumo de marihuana; esto,

para intentar medir las diferencias en términos de respuesta, recaídas y efectos secundarios, durante las semanas 4, 8, 12 y 52 (74). Esta variable no generó cambios en las tasas de respuestas a lo largo de todo el seguimiento, a pesar de estar relacionada con el inicio, desarrollo y mantenimiento de esta patología mental en algunos pacientes.

Benzodiazepinas: consideraciones en el tratamiento del diagnóstico dual

Se han descrito las comorbilidades asociadas con la dependencia crónica a benzodiazepinas en 30 pacientes admitidos a un programa de detoxificación especializado (75). Los antecedentes psiquiátricos más frecuentemente relacionados con esta adicción fueron el consumo de otras sustancias psicoactivas (100%), alcoholismo (53%), depresión mayor (33%) y trastorno de pánico (30%). Los trastornos psiquiátricos activos frecuentemente asociados con la dependencia a las benzodiazepinas fueron la dependencia a otra sustancia psicoactiva (83%), trastornos de personalidad antisocial (42%), evitativo (25%), limitrofe (17%), trastorno de ansiedad generalizada (20%) y trastorno de pánico (13%).

Otro grupo evaluó comorbilidades psiquiátricas en los ejes I, II y III del DSM-III-R, en 153 pacientes con dependencia a las benzodiazepinas (76). Reportaron un 100% de comorbilidades en el eje I; 59%

en el eje II, y 33% en el eje III. Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en esta muestra de adictos fueron los trastornos del sueño, de ansiedad y afectivos, los trastornos de personalidad obsesivos-compulsivos, histriónicos y dependientes de la personalidad, y enfermedades reumatológicas, neurológicas y cardiovasculares de distinto orden. Todos los casos reportados presentaron comorbilidades multiaxiales, asociadas con este complejo problema clínico. Sugieren potenciales factores psiquiátricos que facilitan el desarrollo de la dependencia a las benzodiazepinas comórbida, como expresión final de múltiples afluentes psicopatológicos.

En un seguimiento longitudinal a seis años, en 203 pacientes con trastornos mentales severos y consumo de sustancias ilícitas, se midieron variables asociadas con la utilización de medicamentos, abuso de sustancias, sintomatología psiquiátrica comórbida, número de hospitalizaciones y calidad de vida en el tiempo (77). El 43% de los pacientes reportaban haber sido prescritos con alguna benzodiazepina, durante alguno de los controles psiquiátricos. Aquellos pacientes que recibían benzodiazepinas tenían mayor compromiso en las esferas afectivas, con disminución significativa en la calidad de vida a lo largo del estudio. Un 15% de los pacientes a los que se les prescribía benzodiazepinas terminaron desarrollando una dependencia a

éstas, mientras sólo un 6% de los que no se les formuló benzodiazepinas, desarrollaron la adicción posteriormente.

Las benzodiazepinas preferidas en una muestra de 136 adictos eran el diacepam, en el 43% de los casos, mientras el alprazolam se posicionó como segundo, con un 14%. Por el contrario, medicamentos como el loracepam, el clordiazepóxido y el clorazepato sólo fueron preferidos por el 4% de la muestra (78). Los pacientes que también dependían de cocaína y/o opiáceos tenían un riesgo seis veces más alto de abusar de diacepam, al compararlo con cualquier otra benzodiazepina. Los pacientes con adicción al alprazolam requieren más días para poder cumplir los programas de detoxificación, al compararlos con adictos a otras benzodiazepinas. Al final del análisis, sólo un 4% de la muestra presentaba dependencia a benzodiazepinas como único problema en la esfera adictiva, lo que refleja la necesidad de abordar siempre el abuso de benzodiazepinas como una patología dual.

Kosten y cols. describen las tendencias en la prescripción de medicamentos benzodiazepínicos en 370 veteranos de guerra con trastorno de estrés postraumático (TEPT) (79). Un 50% de la muestra tenía un trastorno relacionado con el consumo de sustancias, mientras el 36% venía utilizando benzodiazepinas de forma crónica. Aquéllos con antecedentes o historia activa de adicción eran

prescritos, en menor proporción, con benzodiazepinas (26%), mientras aquellos pacientes con TEPT, pero sin adicción comórbida, las reciben en un mayor número de prescripciones anuales (45%). Estos autores reportan que la prescripción de benzodiazepinas en pacientes con TEPT y consumo de sustancias no parece empeorar las medidas de abuso de benzodiazepinas a largo plazo, con disminuciones significativas en la utilización de los servicios de salud.

Recientemente, Brunette y cols. evaluaron la utilización de benzodiazepinas y los potenciales adictivos en pacientes con trastornos mentales severos, entre los 18-64 años, durante el periodo comprendido entre 1995-1999 (80). Las tasas de utilización de benzodiazepinas en pacientes con adicción a estos medicamentos mostraron diferencias significativas para trastornos psiquiátricos comórbidos, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión mayor, y otros trastornos psiquiátricos sin especificar. En aquellos pacientes con depresión mayor y adicción a las benzodiazepinas, existe una predilección por agentes de acción ultracorta de alta potencia. Los pacientes bipolares y esquizofrénicos con adicción a benzodiazepinas requieren la administración de mayores dosis equivalentes de diazepam que aquéllos libres de adicción, para lograr los efectos terapéuticos deseados.

Contrario a lo publicado en guías de manejo previas, las benzo-

diazepinas deben ser prescritas con mayor precaución en pacientes con enfermedades mentales severas, por periodos más cortos, debido a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de una dependencia colateral a depresores del SNC.

Patología dual, metadona y dependencia a opiáceos

Maremani y cols. estudiaron a 90 pacientes con dependencia a opiáceos, 38 de ellos con una o más comorbilidades en el eje I DSM-IV, mientras los 52 restantes no codificaban para ninguno de los trastornos tamizados (81). Los grupos se diferenciaron en las dosis requeridas para lograr estabilización clínica con la administración de metadona durante las fases de mantenimiento. Las posibilidades de mantener la adherencia a los tratamientos con metadona disminuye de forma inversamente proporcional a la complejidad de las comorbilidades psiquiátricas del eje I, sin diferencias entre los grupos al final de 990 días de seguimiento. Desafortunadamente, en este ensayo clínico no se midió el impacto del compromiso del eje II sobre el tratamiento para la adicción.

A 60 pacientes se les aplicó el Composite International Diagnostic Interview (CIDI), con el fin de establecer las comorbilidades psiquiátricas presentes al ingreso al tratamiento de mantenimiento con metadona, así como en los doce

meses previos a la entrevista (82). Durante los primeros seis meses del tratamiento con metadona, las tasas de trastornos afectivos disminuyeron hasta el 19% en la muestra seleccionada. No obstante, un 70% de los hombres y el 89% de las mujeres heroínómanas cursaban, para el momento, con algún trastorno psiquiátrico comórbido. En el 71% de aquéllos con comorbilidades psiquiátricas reportadas, el inicio del trastorno psiquiátrico antecede al consumo crónico de heroína; por lo tanto, los pacientes en mantenimiento con agonistas opiáceos tienen una prevalencia diez veces más alta de padecer de un trastorno psiquiátrico durante el curso de la enfermedad, dos a tres veces mayor que la esperada en pacientes que abusan de otras sustancias psicoactivas.

Los componentes de personalidad antisocial han sido correlacionados con el consumo de heroína desde el principio de la investigación en esta área clínica (83-87). Darke, Hall y Swift describen tasas de trastornos de la personalidad antisocial (TPA) en 61% de los pacientes en clínicas de metadona, con un 26% de ellos cumpliendo con los criterios diagnósticos al momento de la evaluación (83). No se observaron diferencias entre los pacientes con TPA en términos de adherencia a los tratamientos, utilización de jeringas infectadas o inyectarse de forma activa durante el tratamiento con metadona.

Basados en las diferencias mencionadas previamente, el mismo grupo de investigadores entrevistó a 200 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona en la comunidad, 200 convictos en programas con metadona para la dependencia a opiáceos y 150 convictos sin historia de utilización de heroína, con el fin de obtener las tasas de TPA en estas subpoblaciones de pacientes (84). Grandes porcentajes de pacientes en los tres grupos codificaron para diagnóstico de TPA, con 44% y 65% para los grupos en tratamiento con metadona, mientras sólo se registró en un 31% para los pacientes sin historia previa de adicción a la heroína. El diagnóstico comórbido de psicopatía se realizó sólo en el 4%, 7% y 4% de los casos, respectivamente, sin presentar diferencias entre los tres grupos.

Alterman y cols. realizaron un análisis de regresión logística para validar comparativamente cuatro índices o medidas de conducta antisocial que puedan predecir la respuesta terapéutica a la metadona durante el mantenimiento (85-87). Tomaron 193 pacientes en tratamiento con metadona, y se midieron variables predictoras de conductas antisociales, como la presencia de un trastorno de la conducta infantil, comportamientos antisociales en la adultez, trastornos de personalidad antisocial, así como el Psychopathy Checklist Revised (PCL-R) y el California Psychological Inventory-Socialization Scale Score (CPI-so)

para realizar medición objetiva concordante. Las medidas de desenlace primarias fueron adherencia a la terapia con metadona de mantenimiento a lo largo de siete meses consecutivos, el porcentaje de rastreos toxicológicos positivos y los cambios en los puntajes del Addiction Severity Index. Las cuatro medidas de conducta antisocial se correlacionaron con la imposibilidad para mantenerse adherido a los tratamientos en las fases de mantenimiento.

Se ha evaluado el impacto del trastorno de estrés postraumático (TEPT) en pacientes que ingresan por primera vez a programas de metadona (88). Un total de 96 pacientes con trastornos relacionados con el consumo de opiáceos fueron evaluados con el fin de buscar historia de abuso infantil, así como exposiciones a violencia en la vida adulta. Un 43% de todos los pacientes incluidos desistieron del programa de mantenimiento con metadona en los primeros tres meses de tratamiento, sin que el antecedente de TEPT se convirtiera en un factor predictor de pobre adherencia o discontinuación temprana. Sin embargo, aquellos que cursaban con TEPT al momento de ingresar al protocolo tuvieron un mayor consumo de opiáceos y cocaína durante los primeros tres meses de la intervención. Ser víctima de abuso infantil, así como ser expuesto a situaciones violentas en la edad adulta se asociaron con mayores tasas de TEPT en la muestra y con peores tasas de adherencia

longitudinales al protocolo de tratamiento con metadona.

Varios estudios publicados han evaluado la presencia de diagnóstico de depresión mayor en pacientes en tratamiento con buprenorfina, durante las fases de mantenimiento para dependencia a opiáceos (89,90). González y cols. tomaron 53 pacientes que presentaban historia clínica de TDM comórbido, y los compararon con 96 pacientes sin historia de TDM en términos de rastreos en orina libres de opiáceos y cocaína (90). Asignaron los 149 pacientes a cuatro grupos bajo condiciones de experimento clínico, al administrar desipramina más contingencia, frente a desipramina sin contingencia, frente a placebo más contingencia, frente a placebo. Se aplicaron numerosas entrevistas estructuradas, inventarios e instrumentos de medición para depresión mayor, así como análisis toxicológicos tres veces por semana para medir consumo de opiáceos y cocaína. El grupo de pacientes deprimidos involucró un mayor porcentaje de mujeres casadas que el grupo sin antecedentes de trastornos afectivos.

El tratamiento con desipramina parece ser más eficaz en disminuir el consumo de sustancias en pacientes sin trastornos depresivos, mientras los tratamientos psicoterapéuticos de contingencia fueron más efectivos para mantener a los pacientes con antecedente afectivo libres de consumo durante el mantenimiento con buprenorfina.

Desafortunadamente, tanto la desipramina como la buprenorfina no se encuentran disponibles en nuestro país para su utilización comercial.

Los programas de investigación en Holanda describen las experiencias de los programas ambulatorios que combinan terapias de corte conductual con naltrexona para el tratamiento de la dependencia a opiáceos, al medir el valor predictivo de la presencia de comorbilidad psiquiátrica y su impacto sobre el comportamiento adictivo (91). En los 24 pacientes con naltrexona más conductual, sólo se presentaron recaídas al consumo de heroína y derivados en un 42% en los primeros seis meses y un 45% al año de tratamiento combinado. Un análisis de este subgrupo de pacientes demostró que la presencia de comorbilidades, como las patologías de la personalidad del grupo B, y aquellos que consumían más de una sustancia tenían menor probabilidad de mantenerse en el tratamiento y abstemios por periodos prolongados.

Bizzarri y cols. compararon a 41 adictos a la heroína libres con comorbilidades asociadas en el eje I, con 57 pacientes que codificaban para dependencia a opiáceos como diagnóstico único, con la aplicación de la entrevista estructurada SCID, para confirmar diagnósticos, y el WHOQOL-BREF, para medir la calidad de vida de los pacientes (92). Ambos grupos fueron comparados con un grupo control de pacientes libres de adicciones y comorbilidades

psiquiátricas. Aquéllos con diagnóstico dual reportaban compromiso más significativo en su calidad de vida en las esferas físicas y psicosociales. Sin embargo, los dos brazos de pacientes heroínómanos tuvieron peores desenlaces primarios que los controles sanos. Esto demuestra la necesidad de instaurar tratamientos agresivos en pacientes con adicción a opiáceos en cualquier contexto; en especial, ante la presencia de una o más patologías duales, tanto del eje I como del eje II.

Otro grupo de investigación en Italia comparó de forma retrospectiva la efectividad de la buprenorfina en cinco subpoblaciones de adictos a opiáceos con diagnóstico dual, con aquellos pacientes farmacodependientes libres de comorbilidad psiquiátrica (93). Se incluyeron, en total, a 206 pacientes, 68,4% de ellos con diagnóstico dual, mientras un 31,6% no codificaban otro trastorno psiquiátrico del eje I diferente a la dependencia a opiáceos. Se intentaron evaluar las variables clínicas que más podían influenciar la posibilidad de retener a los pacientes heroínómanos en tratamiento. El primer grupo de pacientes (29,6%) sufría de depresión mayor comórbida, el trastorno afectivo del eje I más frecuente en esta población de adictos. Un segundo grupo incluyó a los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) comórbido (11,2%); el tercero cobijó a los pacientes con trastornos de la personalidad del grupo B (21,8%);

el cuarto, a los pacientes psicóticos (6,3%); mientras el quinto lo integraron los pacientes dependientes a heroína sin evidente psicopatología y/o clínica psiquiátrica manifiesta de un trastorno del eje I (31,1%).

Los pacientes psicóticos tuvieron el mayor riesgo de recaer (54%) al consumo después de haber completado el programa, seguidos de los trastornos de personalidad (42%), TAG (35%), adictos sin comorbilidad (34%) y, finalmente, los que sufren de comorbilidad afectiva depresiva (16,4%). Las dosis más altas de la buprenorfina se asociaron con menor riesgo de nuevo consumo, con estudios de rastreo toxicológico negativo, al compararlas con dosis bajas del mismo medicamento. Concluyeron que sufrir de patología afectiva comórbida con dependencia a opiáceos puede disminuir la probabilidad de retirarse del tratamiento, así como de sufrir recaídas una vez se complete el protocolo con buprenorfina. Al parecer, la acción compensatoria del efecto agonista sobre los receptores opiodes kappa disminuye la disforia, el negativismo y la ansiedad que surgen en pacientes con adicción crónica a opiáceos, lo que mejora en alguna medida el curso y el pronóstico de los tratamientos.

Un estudio recientemente publicado por Maremani y cols. evaluó los efectos de la metadona y la buprenorfina sobre medidas de desenlace, como retención en el tratamiento, porcentaje de rastreos

toxicológicos positivos, niveles de expresión psicopatológica, ajuste psicosocial y calidad de vida global, en 213 pacientes admitidos a un programa de mantenimiento por un año (94). Ambas intervenciones fueron consideradas, tanto clínica como estadísticamente, pertinentes y efectivas a lo largo del seguimiento, entre los meses 3 y 12 del protocolo, al disminuir la utilización de opiáceos, expresión de síntomas psiquiátricos y compromiso sobre la calidad de vida de los individuos.

La comorbilidad entre el consumo crónico de opiáceos y el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) ha sido materia de investigación clínica y científica en los últimos tiempos. Los pacientes con TDAH generalmente consumen sustancias a más temprana edad, de forma regular y más intensa que aquellos que no sufren de este trastorno, presente a lo largo de todo el ciclo vital. Se estudiaron 109 adictos a los opiáceos de forma retrospectiva, en quienes no se pudo encontrar una asociación directa entre el TDAH y el consumo de opiáceos. No obstante, la presencia de antecedente de haber sufrido de TDAH en la infancia se asocia de forma importante con problemas escolares y dificultades en los procesos de adaptación social, precursores de la patología adictiva en la mitad de los casos (95). Los pacientes con este antecedente tienen cursos más tórpidos de su adicción a los opiáceos, con mayores problemáticas médicas y psicosociales.

Utilización de psicoestimulantes en pacientes con diagnóstico dual

El beneficio de tratar comorbilidades neuropsiquiátricas, como el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH), en pacientes adictos, así como las potenciales adicciones a sustancias estimulantes del SNC en los pacientes psiquiátricos, es tarea fundamental de cualquier especialista dedicado a tratar pacientes farmacodependientes. Esto requiere un conocimiento profundo de la escasa evidencia disponible que avala la prescripción de medicaciones con efectos psicoestimulantes, que puedan beneficiar en un momento dado a los pacientes adictos.

Schubiner ha señalado cómo el potencial adictivo de estas medicaciones ha sido probado en pacientes adolescentes con TDAH, donde las tasas de abuso de sustancias son mayores para aquellos pacientes que no reciben los tratamientos de primera línea con psicoestimulantes como terapia de mantenimiento (96). Se calcula que un 20%-30% de los pacientes que presentan trastornos relacionados con el consumo de sustancias tienen TDAH comórbido, así como un 30%-40% de los pacientes con TDAH de la infancia desarrollan abuso de sustancias. Los individuos con esta patología dual tienen peor pronóstico, con adicciones más severas y recaídas, razón por la cual debe ser

objetivo de los investigadores en la materia determinar la eficacia, seguridad y verdadera utilidad de estos medicamentos.

Existe una necesidad imperiosa de estudiar bajo condiciones controladas medicaciones como el modafinil, la atomoxetina, el topiramato, la vigabatrina y el bupropion, los cuales han demostrado algún grado de eficacia en estudios clínicos abiertos, series y reportes de casos en adictos, donde no se evaluó de forma directa y primaria la presencia, impacto y desenlace del diagnóstico dual asociado (97).

Estudios han demostrado que un 10%-65% de los pacientes con esquizofrenia abusan y/o dependen de compuestos anfetamínicos, lo que aumenta las tasas de hospitalizaciones, costos, desempleo, indigencia y suicidio, al compararlo con aquellos pacientes psicóticos que no consumen anfetaminas. Nolte, Wong y Lachford evaluaron el impacto de la prescripción de anfetaminas en esquizofrénicos crónicos en términos de beneficios clínicos, cognoscitivos, así como en pruebas psicofisiológicas (98). Realizaron una revisión sistemática de la literatura, al calcular el riesgo relativo (RR) y el número necesario a tratar (NNT). Sólo encontraron cuatro estudios bajo los parámetros de inclusión establecidos, con 83 pacientes, para los cuales la información clínica era de confiabilidad intermedia a baja para la realización del análisis primario.

Otras moléculas utilizadas en el diagnóstico dual

La naltrexona, un antagonista de los receptores opiáceos, ha sido evaluada de forma repetida en estudios clínicos, en la población de pacientes alcohólicos con diagnóstico dual (99-103). Se realizó un análisis retrospectivo de 72 pacientes psiquiátricos con adicción al alcohol tratados con este agente psicofarmacológico, en institutos especializados en el cuidado de enfermos mentales (99). Los diagnósticos psiquiátricos incluían depresión mayor, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, bipolares y de la identidad del género. El 85% de los pacientes tenían historia de hospitalizaciones en unidades de salud mental (USM). Un 82% se mantuvieron adheridos al tratamiento con naltrexona, por lo menos, ocho semanas; 7% se perdieron en el seguimiento; mientras 11% descontinuaron el tratamiento por efectos secundarios gastrointestinales producidos por el medicamento. Aquellos que completaron el protocolo presentan disminución en la cantidad de alcohol en un 5%-82%; sólo 17% de los pacientes recayeron en estos dos primeros meses de seguimiento.

La naltrexona y el disulfiram han sido evaluados en pacientes con diagnóstico dual, asociado con consumo de alcohol, por Petrakis y cols., en 254 pacientes, durante doce semanas de seguimiento (101). Se seleccionaron, aleatoriamente,

cuatro grupos diferentes, que incluían un grupo que recibía monoterapia con naltrexona, otro placebo, y dos más, combinaciones de disulfiram más naltrexona o placebo, respectivamente. Se reporta una alta tasa de abstinencia y retención en el tratamiento a lo largo de los cuatro grupos de intervención. Los efectos de ambos medicamentos son considerados modestos, sin ventajas al utilizarlos en combinación simultánea (102). El subgrupo de 93 pacientes de esta misma muestra que cumplían los criterios para trastorno de estrés postraumático (TEPT) presentaron mejores desenlaces clínicos en todos los brazos activos frente a placebo (103).

Carroll, Nich y Roundsaville evaluaron la desipramina en monoterapia y en combinación con terapia cognitiva conductual (TCC) de forma controlada, durante doce semanas, en un grupo de pacientes abusadores de cocaína, donde se midió el impacto de la presencia de depresión comórbida sobre los desenlaces clínicos (104). Los pacientes deprimidos presentaron mejores resultados en las medidas de desenlaces relacionadas con el consumo de cocaína, así como en la retención en el tratamiento, al compararlos con aquéllos libres de depresión. El efecto de la desipramina parece ser más significativo sobre los síntomas afectivos, sin asociarse con disminuciones marcadas en el consumo de cocaína a largo plazo. La TCC demostró

permitir retener por más tiempo a los pacientes adheridos a los tratamientos, al promover la abstinencia por encima de las intervenciones de soporte convencional, sin efectos marcados sobre los síntomas depresivos.

Tratamientos psicosociales, desenlaces y pronóstico a largo plazo

Entrevista motivacional

El tratamiento psicosocial basado en despertar motivaciones que permitan integrar el tratamiento para pacientes con diagnóstico dual ha sido evaluado de forma minuciosa (105-114). La entrevista motivacional (EM) es una intervención enfocada en realizar una reflexión acerca de los riesgos asociados con el consumo de sustancias y alcohol, contextualizándolo en el marco de los valores y objetivos personales (105). Les permite a los adictos resolver los conflictos que generan ambivalencia ante el consumo, lo que facilita el cambio en los comportamientos peligrosos, que frecuentemente afectan de forma negativa el curso y pronóstico. Su mayor efectividad ha sido corroborada en la población de pacientes alcohólicos con problemas comportamentales. Sin embargo, existen múltiples aplicaciones clínicas y adaptaciones del método a otros pacientes con adicciones diferentes al alcohol (106-109).

Swanson, Pantalon y Cohen destinaron, aleatoriamente, a 93 pacientes a tratamiento convencional frente a tratamiento convencional más entrevista motivacional, basados en las técnicas descritas, que incluyen la escucha reflexiva, la discusión interactiva acerca de las barreras y obstáculos que se contraponen al tratamiento, y la elaboración de estrategias motivacionales (110). El 42% de los pacientes que recibieron esta intervención psicosocial combinada asistieron a la primera visita ambulatoria, mientras sólo un 16% de aquellos que recibieron la intervención convencional volvieron a consultar para iniciar un protocolo de mantenimiento.

Barrowclough y cols., en Manchester, corrieron un ensayo para determinar los efectos terapéuticos de la intervención motivacional en pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias (111). El tratamiento integrativo demostró mejorías significativas en el funcionamiento después de un año de seguimiento, al compararlos con la intervención convencional. Se reporta disminución en porcentajes de síntomas positivos, menos exacerbaciones sintomáticas, con aumentos en los días de permanencia de la abstinencia de consumo, tanto de alcohol como de otras sustancias ilícitas.

Un estudio piloto comparó la entrevista motivacional (EM) con la intervención psicoeducativa en pacientes esquizofrénicos dependientes al consumo de alcohol (112).

Treinta sujetos con esquizofrenia fueron aleatorizados y seguidos por dos años; se realizaron mediciones en los 4, 8 y 24 meses posteriores a terminar las intervenciones mencionadas. Se controló el número de días de consumo, tasas de abstinencia, concentraciones plasmáticas de alcohol, así como el porcentaje de etanol consumido diariamente en ambos grupos. Los pacientes esquizofrénicos que recibieron EM tomaron menos días y se mantuvieron abstemios por más tiempo. La intervención motivacional también fue comparada con TCC en pacientes esquizofrénicos con ASP, por Haddock y cols., en los 18 meses subsecuentes a la realización de la intervención (113). Se evaluaron los síntomas, las necesidades y el funcionamiento a lo largo de los primeros doce meses postintervención, mientras los datos que determinan los costos de atención para los sistemas de salud se midieron hasta el final del estudio.

Los desenlaces favorecieron al grupo que recibió la EM, sin diferencias en términos de costos para ninguno de los dos brazos de intervención. Otro grupo de investigación valoró la utilidad clínica de administrar EM en 78 pacientes esquizofrénicos, con el fin de motivarlos a cesar el consumo de cigarrillo (114). Los seleccionaron, aleatoriamente, para recibir EM, tratamiento psicoeducativo estandarizado o consejería básica. Un 32% de los pacientes que recibieron EM se pusieron en

contacto con los programas para manejo de la adicción a la nicotina, mientras sólo un 11% de los que recibieron manejo estandarizado y ninguno de los que recibieron consejería reportaron hacerlo.

Hulse y Tait, en Australia, reclutaron a 120 pacientes alcohólicos, entre los 18-64 años de edad, que padecían trastornos psiquiátricos comórbidos, basándose en los resultados del Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (115). Los dividieron, aleatoriamente, para recibir entrevista motivacional (EM) o paquetes informativos (PI), y compararon ambas intervenciones, simultáneamente, con controles seleccionados de la muestra de pacientes alcohólicos no incluidos en las intervenciones. Después de cinco años de seguimiento, no se encontraron diferencias entre ambas intervenciones, en términos de tasas de rehospitalización por problemas médicos o psiquiátricos asociados con consumo recurrente de alcohol. Sin embargo, los grupos activos sí presentaron beneficios terapéuticos no observados en los pacientes del grupo control, al evaluar las mismas variables anteriormente descritas.

Intervenciones conductuales

Van Den Bosch, Van de Brink y cols., en la Universidad de Amsterdam, determinaron la utilidad de la terapia dialéctica conductual (TDC) desarrollada por Linenhan y cols., a principios de los años no-

venta, en pacientes con trastornos de la personalidad límite (TPL) y consumo de sustancias psicoactivas. Se seleccionó, aleatoriamente, a 58 mujeres con TPL para recibir TDC más tratamiento usual (TU), controlando para la presencia de ASP (116). La TDC demostró eficacia en los pacientes límite, independiente de la presencia de ASP, sin efectos directos de la implementación de la TDC estandarizada sobre el consumo. Argumentan la necesidad de adaptar la TDC a las necesidades terapéuticas de los pacientes con diagnóstico dual, abordados todos los fenómenos multiimpulsivos asociados con esta población especial de pacientes.

Bellack y cols. han desarrollado nuevas estrategias de intervención conductual, dirigidas, específicamente, a pacientes con adicciones y enfermedades psiquiátricas mayores (117). El Behavioral Treatment for Substance Abuse in Severe and Persistent Mental Illness (BTSAS) fue comparado con el Supportive Treatment for Addiction Recovery (STAR), en 129 participantes que cumplieran los criterios diagnósticos del DSM-IV, para dependencia a sustancias como heroína, cocaína o cannabinoides, así como para trastornos psicóticos (39,5%), trastorno del afecto (55,8%), y para otros trastornos psiquiátricos severos e incapacitantes (4,7%). La medida de desenlace primario fueron los resultados de los uroanálisis, dos veces por semana. El BTSAS demostró ser

significativamente más efectivo que STAR en el porcentaje de pacientes que se mantuvieron con uroanálisis negativos para consumo, tiempo para la discontinuación de las intervenciones y asistencia a las sesiones programadas durante el tratamiento.

El impacto de las intervenciones conductuales sobre los síntomas de TEPT en pacientes cocainómanos fue evaluado en una muestra de 118 pacientes afectados por ambos trastornos (118). Lester y cols. demostraron reducciones en síntomas evitativos, mayor capacidad de distracción hacia eventos y situaciones diferentes al trauma, con disminuciones en la severidad del cuadro clínico después de seis meses de seguimiento.

Terapia cognoscitivo-comportamental (TCC)

Se ha propuesto que los déficits en la capacidad de regular las respuestas afectivas, secundario a los cambios neurobiológicos producidos por el consumo crónico de sustancias de abuso y el alcohol, genera unos retos y objetivos terapéuticos que se alejan de los convencionalmente abordados por los esquemas de intervención clásicos utilizados en adictos (119). El grupo de Mount Sinai en Nueva York propone que la falta de atención, del control inhibitorio, las respuestas ante estímulos de recompensa ambiental, así como la incapacidad

de manejarse durante estados emocionales intensos y prolongados son elementos que facilitan las conductas adictivas en los enfermos. Estas vulnerabilidades en la regulación afectiva promueven la adicción en el paciente, lo que aumenta las tasas de recaídas y recurrencias en las etapas tempranas de los tratamientos instaurados. La terapia cognoscitiva-comportamental, basada en el cambio en las formas de mentalización del adicto, agrega una serie de componentes adicionales a la TDC, enfocándose, primordialmente, en la regulación de estas respuestas afectivas patológicas.

Schade y cols. han evaluado la efectividad del tratamiento cognoscitivo comportamental en pacientes alcohólicos con trastornos de ansiedad fóbicos comórbidos, bajo condiciones experimentales (120). Seleccionaron, aleatoriamente, a 96 pacientes a recibir tratamiento convencional de prevención de recaídas ($n = 49$) o combinación con intervención con TCC + ISRS opcional ($n = 47$), en caso de ser necesario, por 32 semanas. La adición de la TCC tuvo un impacto significativo sobre la comorbilidad comórbida, con pobres efectos sobre el consumo de alcohol.

Intervenciones psicoeducativas grupales

Varios grupos han estudiado las intervenciones grupales como método de abordaje terapéutico para los pacientes con diagnóstico

dual (121-126). James y cols., en Australia, han examinado la efectividad de una intervención grupal para disminuir el consumo en pacientes duales (121). Se realizaron seis sesiones semanales, de 90 minutos cada una, comparándolo con una intervención psicoeducacional única. El 92% de los pacientes incluidos en el estudio concluyeron las doce semanas de seguimiento para evaluar niveles de psicopatología, adherencia a los tratamientos y consumo de sustancias. Se reportan disminuciones en todas las medidas mencionadas en pacientes psicóticos con diagnóstico dual en la muestra.

Los grupos de apoyo basados en la terapia de los doce pasos han sido evaluados en 230 pacientes que habían recibido tratamiento agudo para diagnóstico dual, en uno de los catorce centros que cuentan con programas (122). El 98% de los pacientes recibieron evaluaciones al ser dados de alta, mientras que un 80%, al final de los doce meses de seguimiento, con la aplicación del Addiction Severity Index (ASI), como medida de desenlace primario. Un adecuado y pertinente tratamiento combinado en las fases agudas es el factor determinante en las respuestas terapéuticas a los grupos de apoyo. Las tasas de asistencia al grupo por parte de pacientes y familiares arrojan resultados positivos, sólo en el contexto de un tratamiento psiquiátrico especializado, como base fundamental de la terapéutica

que se va a desarrollar. A pesar de lo alentadores que pueden llegar a ser estos resultados, la mayoría de estudios que evalúan dicha intervención en pacientes con diagnóstico dual presentan grandes limitaciones metodológicas (123,124).

Las terapias de grupo integrativas han sido comparadas con terapias grupales de consejería psicofarmacológica, durante 20 semanas consecutivas, en 62 pacientes bipolares con diagnóstico dual (125). Después de realizar intención de tratar (ITT), el grupo con terapia integrativa presentó menos días de consumo durante el seguimiento. Bradley, Baker y Lewin, a partir de un diseño abierto, realizaron el seguimiento de un grupo de 39 pacientes con diagnóstico dual que habían recibido intervenciones grupales de TTC más EM, por tres años consecutivos (126). La terapia grupal se correlacionó con mejoría en dominios que incluían el consumo de sustancias, sintomatología psiquiátrica, adherencia a los tratamientos convencionales y funcionamiento global. Aquellos pacientes que asistieron con mayor regularidad al grupo terapéutico reportan disminución en la utilización de los servicios de atención médica de forma no programada y mejores desenlaces en el tiempo.

Conclusiones

A pesar de la contundente evidencia epidemiológica que asocia fre-

cuentemente el consumo de sustancias con las patologías psiquiátricas mayores, las pautas de tratamiento están basadas, primordialmente, en combinaciones que carecen de evidencia para recomendarlas como terapias de primera línea en el diagnóstico dual. La tendencia ha sido agrupar intervenciones de forma integrada, que convergen desde cada una de las perspectivas terapéuticas, a partir de los hallazgos neurobiológicos pertinentes a cada uno de estos trastornos psiquiátricos. Los resultados para los psicofármacos empleados hasta el momento son considerados limitados y desalentadores, sin poder contar, hasta la fecha, con intervenciones específicas para esta población especial de pacientes. La mayoría de estudios disponibles extrapolan resultados en ausencia de coherencia científica y terapéutica.

El desarrollo de estrategias de intervención efectivas para estos adictos con mayor morbilidad psiquiátrica requiere amplio interés de las instituciones, los especialistas, las empresas prestadoras de los servicios médicos, así como de todos los organismos encargados de regular la atención y cobertura de salud mental en nuestro país. Esperamos que los protocolos de intervención implementados en nuestra institución para pacientes duales sirvan de modelo para el desarrollo de estrategias terapéuticas útiles en el cuidado de tan perturbados enfermos mentales.

Referencias

1. Zaleski M, Laranjeira RR, Marques AC, Ratto L, Romano M, Alves HN, et al. [Guidelines of the Brazilian Association of Studies on Alcohol and Other Drugs (ABEAD) for diagnoses and treatment of psychiatric comorbidity with alcohol and other drugs dependence]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):142-48.
2. Gual A. Dual diagnosis in Spain. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26(1):65-71.
3. Brady KT, Halligan P, Malcolm RJ. Dual Diagnosis. In: Galanter M, Kleber H. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 2ª Ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 475-84
4. National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA). Washington DC: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 1999.
5. Hintz T, Mann K. Comorbidity in Alcohol Use Disorders: Focus on Mood, Anxiety and Personality. In: Stohler R, Rössler W (editors) *Dual Diagnosis. The Evolving Conceptual Framework*. Volume 172. Basel: Karger. 2005; 65-91 p.
6. Bakken K, Landheim AS, Vaglum P. Axis I and II Disorders as Long-Term Predictors of Mental Distress: A Six Year Prospective Follow-Up of Substance Dependent Patients. *BMC Psychiatry.* 2007;7(29):1-12.
7. Carroll KM, Power M-ED, Bryant K, Rounsaville BJ. One-year follow-up status of treatment-seeking cocaine abusers: psychopathology and dependence severity as predictors of outcome. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181(2): 71-9.
8. Grella CE, Joshi V, Hser YI. Followup of cocaine-dependent men and women with antisocial personality disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2003;25(3):155-64.
9. Benishiek LA, Bieschke KJ, Ströffelmayer BE, Mavis BE, Humphreys KA. Gender differences in depression and anxiety among alcoholics. *J Subst Abuse.* 1992;4(3):235-45.
10. Schutte KK, Hearst J, Moos RH. Gender differences in the relations between depressive symptoms and drinking behavior among problem drinkers: a three-wave study. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65(3):392-404.
11. Verheul R, Van den Brink W, Koeter MWJ, Hartgers C. Antisocial alcoholic patients show as much improvement at 14-month follow-up as non-antisocial alcoholic patients. *Am J Addict.* 1999;8(1):24-33.
12. Haver B. Comorbid psychiatric disorders predict and influence treatment outcome in female alcoholics. *Eur Addict Res.* 2003;9(1):39-44.
13. Wagner T, Krampe H, Stawicki S, Reinhold J, Jahn H, Mahlke K, et al. Substantial decrease of psychiatric comorbidity in chronic alcoholics upon integrated outpatient treatment: results of a prospective study. *J Psychiatr Res.* 2004;38(6):619-35.
14. Schaar I, Öjehagen A. Severely mentally ill substance abusers: An 18-month follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2001;36(2):70-8.
15. Nishimoto RH, Gordon LFY. The course of depressive symptoms over time for women who completed drug treatment. *J Subst Abuse Treat.* 1997;14(2):123-31.
16. Finney JW, Moos RH. The long-term course of treated alcoholism: Predictors and correlates of 10-year functioning and mortality. *J Stud Alcohol.* 1992;53(2):142-53.
17. Sander W, Jux M. Psychological distress in alcohol-dependent patients: evaluating inpatient treatment with the symptom checklist (scl-90-R). *Eur Addict Res.* 2006;12(2):61-6.
18. Tómasson K, Vaglum P. The 2-year course following detoxification treatment of substance abuse: the possible influence of psychiatric comorbidity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247(6):320-7.
19. Öjehagen A, Schaar I. The process of recovery among severely mentally ill substance abusers: a long-term follow-up of a multicentre study in connection with the psychiatric care

- reform initiated by the Department of Social Affairs. Stockholm: Department of Social Affairs; 2004.
20. Hodgins DC, El-Guebaly N, Armstrong S, Dufour M. Implications of depression on outcome from alcohol dependence: a 3- year prospective follow-up. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(1):151-7.
21. Riehmman KS, Iguchi MY, Anglin MD. Depressive symptoms among amphetamine and cocaine users before and after substance abuse treatment. *Psychol Addict Behav*. 2002;16(4):333-7.
22. Rounsaville BJ, Dolinsky ZS, Babor TF, Meyer RE. Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):505-13.
23. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP, Druley KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 40(6):620-5.
24. Powell BJ, Penick EC, Nickel EJ, Lis-kow BI, Riesenmy KD, Campion SL, et al. Outcomes of co-morbid alcoholic men: A 1-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(1):131-8.
25. Tomasson K, Vaglum P. Psychopa-thology and alcohol consumption among treatment-seeking alcoho-lics: a prospective study. *Addiction*. 1996;91(7):1019-30.
26. Kranzler HR, Del Boca FK, Rounsaville BJ. Comorbid psychiatric diagnosis pre-dicts three-year outcomes in alcoholics: a posttreatment natural history study. *J Stud Alcohol*. 1996; 57(6):619-26.
27. Vaglum P. Personality disorders and the course and outcome of substance abuse: A selective review of the 1984 to 2004 literature. In: Reich J (Editor). *Personality Disorders. Current Research and Treatments*. New York: Routledge; 2005:105-24 p.
28. Rosen-Chase C, Dyson V. Treatment of nicotine dependence in the chro-nic mentally ill. *J Subst Abuse Treat*. 1999;16(4):315-20.
29. Saxon AJ, Baer JS, Davis TM, Sloan KL, Malte CA, Fitzgibbons K, et al. Smoking cessation treatment among dually diagnosed individuals: preli-minary evaluation of different phar-macotherapies. *Nicotine Tob Res*. 2003;5(4):589-96.
30. Gershon Grand RB, Hwang S, Han J, George T, Brody AL. Short-term naturalistic treatment outcomes in ci-garette smokers with substance abuse and/or mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):892-8. quiz 980-1.
31. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: natura-listic study of complex interactions. *Br J Psychiatry*. 2005;186:215-21.
32. San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schi-zophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res*. 2007;13(4):230-43.
33. Green AI. Treatment of schizophre-nia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (Suppl) 7:31-5. quiz 36-7.
34. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharma-col*. 2003;23(4):384-8.
35. Tsuang JW, Eckman TE, Shaner A, Marder SR. Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1119-20.
36. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):94-8.
37. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relap-ses of substance use disorder among patients with co-occurring schizo-phrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):637-43.
38. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substan-ce-abusing individuals with schizo-phrenia. *Am J Addict*. 2007;16(4):260-8.

39. Stuyt EB, Sajbel TA, Allen MH. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. *Am J Addict.* 2006;15(2):166-73.
40. Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med.* 2003;33(1):85-9.
41. Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marié A, Demers MF, et al. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(7):1277-85.
42. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry.* 2006;51(8):531-9.
43. Albanese MJ, Suh JJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract.* 2006;12(5):306-11.
44. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfors J, Beresford HF. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(4):363-6.
45. Brown ES, Jeffress J, Ligin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):756-60.
46. Potvin S, Pampoulova T, Mancini-Marié A, Lipp O, Bouchard RH, Stip E. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):637-43.
47. Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(8):e 05.
48. Ostacher MJ, Sachs GS. Update on bipolar disorder and substance abuse: recent findings and treatment strategies. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):e 10.
49. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord.* 2002;4(6):406-11.
50. Salloum IM, Cornelius JR, Douaihy A, Kirisci L, Daley DC, Kelly TM. Patient characteristics and treatment implications of marijuana abuse among bipolar alcoholics: results from a double blind, placebo-controlled study. *Addict Behav.* 2005;30(9):1702-8.
51. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(3):118-21.
52. Gentry JR, Hill C, Malcolm R. New anticonvulsants: a review of applications for the management of substance abuse disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2002;14(4):233-45.
53. Raby WN, Coomaraswamy S. Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community clinic sample. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):84-6.
54. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol.* 2007;22(3):149-56.
55. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord.* 2006;8(3):289-93.
56. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektaş O, Unsalan N, Tan D, Beyazyürek M. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect?. *J Psychopharmacol.* 2005;19(3):301-5.
57. Hesse M. Achieving abstinence by treating depression in the presence of substance-use disorders. *Addict Behav.* 2004;29(6):1137-41.
58. Watkins KE, Paddock SM, Zhang L, Wells KB. Improving care for depression in patients with comorbid substance misuse. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):125-32.
59. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic

- review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78(1):1-22.
60. Nunes EV, Quitkin FM, Brady R, Stewart JW. Imipramine treatment of methadone maintenance patients with affective disorder and illicit drug use. *Am J Psychiatry.* 1991;148(5):667-9.
61. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koenig T, et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(2):153-60.
62. Petrakis I, Carroll K, Gordon L, Cushing G, Rounsaville B. Fluoxetine treatment for dually diagnosed methadone maintained opioid addicts: a pilot study. *J Addict Dis.* 1994;13(3):25-32.
63. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(8):700-5.
64. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Ehler JG, Jarrett PJ, Thase ME, et al. Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addict Behav.* 1999;24(1):111-4.
65. Schmitz JM, Averill P, Stotts AL, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(3):207-14.
66. Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):143-53.
67. McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, Nunes EV. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2000;26(1):25-31.
68. Hernandez-Avila CA, Modesto-Lowe V, Feinn R, Kranzler HR. Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(3):433-40.
69. Ciraulo DA, Knapp C, Rotrosen J, Sarid-Segal O, Ciraulo AM, LoCastro J, et al. Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction.* 2005;100 (Suppl) 1:23-31.
70. Camarasa X, Lopez-Martinez E, Duboc A, Khazaal Y, Zullino DF. Escitalopram/reboxetine combination in depressed patients with substance use disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(1):165-8.
71. Manwani SG, Pardo TB, Albanese MJ, Zablotsky B, Goodwin FK, Ghaemi SN. Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):1341-5.
72. Nunes EV, Deliyannides D, Donovan S, McGrath PJ. The management of treatment resistance in depressed patients with substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19(2):311-27.
73. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety.* 2001;14(4):255-62.
74. Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(2):97-101.
75. Busto UE, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(1):51-7.
76. Martínez-Cano H, de Icaeta Ibáñez de Gauna M, Vela-Bueno A, Wittchen HU. DSM-III-R co-morbidity in benzodiazepine dependence. *Addiction.* 1999;94(1):97-107.
77. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv.* 2003;54(10):1395-401.
78. Malcolm R, Brady KT, Johnston AL, Cunningham M. Types of benzodiazepines abused by chemically dependent inpatients. *J Psychoactive Drugs.* 1993;25(4):315-9.

79. Kosten TR, Fontana A, Sernyak MJ, Rosenheck R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse. *J Nerv Ment Dis.* 2000;188(7):454-9.
80. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):151-5.
81. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, et al. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis.* 2000;19(2):29-41.
82. Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of psychiatric disorder in a methadone maintenance population. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001;35(5):601-5.
83. Darke S, Hall W, Swift W. Prevalence, symptoms and correlates of antisocial personality disorder among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend.* 1994;34(3):253-7.
84. Darke S, Kaye S, Finlay-Jones R. Antisocial personality disorder, psychopathy and injecting heroin use. *Drug Alcohol Depend.* 1998;52(1):63-9.
85. Alterman AI, Rutherford MJ, Cacciola JS, McKay JR, Boardman CR. Prediction of 7 months methadone maintenance treatment response by four measures of antisociality. *Drug Alcohol Depend.* 1998;49(3):217-23.
86. Jaffe C, Comtois KA, Calsyn DA, Saxon AJ. A pilot study comparing severely and persistently mentally ill opiate-addicted patients in dual-diagnosis treatment with patients in methadone maintenance. *Am J Addict.* 1998;7(4):288-98.
87. Vassileva J, Petkova P, Georgiev S, Martin EM, Terskiy R, Raycheva M, et al. Impaired decision-making in psychopathic heroin addicts. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86(2-3):287-9.
88. Hien DA, Nunes E, Levin FR, Fraser D. Posttraumatic stress disorder and short-term outcome in early methadone treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2000;19(1):31-7.
89. González G, Feingold A, Oliveto A, Gonsai K, Kosten TR. Comorbid major depressive disorder as a prognostic factor in cocaine-abusing buprenorphine-maintained patients treated with desipramine and contingency management. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2003;29(3):497-514.
90. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD. The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2001;61(3):271-80.
91. Roozen HG, Kerkhof AJ, van den Brink W. Experiences with an outpatient relapse program (community reinforcement approach) combined with naltrexone in the treatment of opioid-dependence: effect on addictive behaviors and the predictive value of psychiatric comorbidity. *Eur Addict Res.* 2003;9(2):53-8.
92. Bizzarri J, Rucci P, Vallotta A, Girelli M, Scandolari A, Zerbetto E, et al. Dual diagnosis and quality of life in patients in treatment for opioid dependence. *Subst Use Misuse.* 2005;40(12):1765-76.
93. Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Strepparola G, Fagetti R, Assi C, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(2):265-72.
94. Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 2007;33(1):91-8.
95. Davids E, von Büna U, Specka M, Fischer B, Scherbaum N, Gastpar M. History of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and opioid dependence: a controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):291-6.
96. Schubiner H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2005;19(8):643-55.
97. Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled

- trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*. 2005;100(12):1868-74.
98. Nolte S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004964.
99. Maxwell S, Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J Addict Dis*. 2000;19(3):61-9.
100. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2001;96(11):1565-73.
101. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B. VA New England VISN I MIRECC Study Group. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1128-37.
102. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophrenia Bull*. 2006;32(4):644-54.
103. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Ralevski E, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):777-83.
104. Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. Differential symptom reduction in depressed cocaine abusers treated with psychotherapy and pharmacotherapy. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183(4):251-9.
105. Gray E, McCambridge J, Strang J. The effectiveness of motivational interviewing delivered by youth workers in reducing drinking, cigarette and cannabis smoking among young people: quasi-experimental pilot study. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(6):535-9.
106. Burke BL, Arkowitz H, Menchola M. The efficacy of Motivational Interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Consult and Clin Psychol*. 2003;71(5):843-61.
107. Burke BL, Dunn CW, Atkins DC, Phelps JS. The emerging evidence base for motivational interviewing: a meta-analytic and qualitative inquiry. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2004;18(4):309-322.
108. Dunn C, Deroo L, Rivara FP. The use of brief interventions adapted from motivational interviewing across behavioural domains: a systematic review. *Addiction*. 2001;96(12):1725-42.
109. Hetttema J, Steele J, Miller WR. Motivational Interviewing. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:91-111.
110. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187(10):630-5.
111. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1706-13.
112. Graeber DA, Moyers TB, Griffith G, Guajardo E, Tonigan S. A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Community Ment Health J*. 2003;39(3):189-202.
113. Haddock G, Barrowclough C, Tarrier N, Moring J, O'Brien R, Schofield N, et al. Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse. 18-month outcomes of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;183:418-26.
114. Steinberg ML, Ziedonis DM, Krejci JA, Brandon TH. Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(4):723-8.
115. Hulse GK, Tait RJ. Five-year outcomes of a brief alcohol intervention for adult in-patients with psychiatric disorders. *Addiction*. 2003;98(8):1061-8.
116. van den Bosch LM, Verheul R, Schippers GM, van den Brink W. Dialectic

- tical Behavior Therapy of borderline patients with and without substance use problems. Implementation and long-term effects. *Addict Behav.* 2002;27(6):911-23.
117. Bellack AS, Bennett ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):426-32.
 118. Lester KM, Milby JB, Schumacher JE, Vuchinich R, Person S, Clay OJ. Impact of behavioral contingency management intervention on coping behaviors and PTSD symptom reduction in cocaine-addicted homeless. *J Trauma Stress.* 2007;20(4):565-75.
 119. Hoppes K. The application of mindfulness-based cognitive interventions in the treatment of co-occurring addictive and mood disorders. *CNS Spectr.* 2006;11(11):829-51.
 120. Schadé A, Marquenie LA, van Balkom AJ, Koeter MW, de Beurs E, van den Brink W. The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):794-800.
 121. James W, Preston NJ, Koh G, Spencer C, Kisely SR, Castle DJ. A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2004;34(6):983-90.
 122. Timko C, Sempel JM. Intensity of acute services, self-help attendance and one-year outcomes among dual diagnosis patients. *J Stud Alcohol.* 2004;65(2):274-82.
 123. Bogenschutz MP, Geppert CM, George J. The role of twelve-step approaches in dual diagnosis treatment and recovery. *Am J Addict.* 2006;15(1):50-60.
 124. Kelly JF, McKellar JD, Moos R. Major depression in patients with substance use disorders: relationship to 12-Step self-help involvement and substance use outcomes. *Addiction.* 2003;98(4):499-508.
 125. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, et al. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry.* 2007;164(1):100-7.
 126. Bradley AC, Baker A, Lewin TJ. Group intervention for coexisting psychosis and substance use disorders in rural Australia: outcomes over 3 years. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(6):501-8.

Conflicto de interés: El autor principal ha sido parte de la Junta de Expertos y conferencista de AstraZeneca, GSK y Pfizer, y conferencista de Lilly.

Recibido para evaluación: 2 de junio del 2008
Aprobado para publicación: 2 de diciembre del 2008

Correspondencia
 Juan Francisco Gálvez Flórez
 Clínica El Prado
 Calle 16N No. 14-50
 Armenia, Colombia
 juanfcgalvez@hotmail.com