

<http://dx.doi.org/10.17579/RevPatDual.02.21>

Revisiones

1

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS DUAL

TREATMENT OF DUAL PSYCHOSIS: UN UPDATE

García Nicolás MC^a, Núñez Domínguez LA^b, Arbeo Ruiz O^c,
Manrique Astiz E^d, Portilla Fernández A^e, Montes Reula L^f,
Fernández de la Vega Gorgoso O^g.

^a Central de Salud Mental de Tudela, Navarra

^b Centro Médico de Diagnóstico, Pamplona, Navarra

^c Centro de Día de Drogodependencias Zuría, Pamplona, Navarra

^d Central de Salud Mental de Tafalla, Navarra

^e Unidad de Psiquiatría, Pamplona, Navarra

^f Central de Salud Mental de Estella, Navarra

^g ????

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2015

Aceptado el 23 de septiembre de 2015

Palabras clave: Esquizofrenia, Uso de sustancias, Patología Dual, Tratamiento

Key words: Schizophrenia, substance use, dual pathology, treatment

RESUMEN

Los porcentajes de abuso de sustancias son claramente más altos entre los pacientes psicóticos que en la población general. Las consecuencias de dicho abuso incluyen una mayor vulnerabilidad a este trastorno, un comienzo precoz de los síntomas y peor evolución clínica y psicosocial.

Son pocos los estudios sobre el tratamiento (psicosocial y/o psicofarmacológico) y los datos muestran un efecto limitado en este grupo de pacientes

Los autores llevamos a cabo una amplia revisión de estudios recientes sobre este tema y mostramos los resultados, proponiendo una nueva línea de investigación.

ABSTRACT

The rates of Substance Abuse are clearly higher in psychotic patients in comparison with general population. The consequences of the abuse include a higher vulnerability to the disorder, an early onset of the symptoms and poorer clinical and psycho-social outcomes.

There are a few number of research about the treatment (psychosocial and /or psychopharmacological) and the data shows a limited effect in this group of patients

We make a wide review of the recent publications about this issue and we show the results, proposing a new line of investigation

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida en esquizofrénicos es cerca de tres veces mayor que en la población general. Se estima que un 20 a 60 por ciento consumen alcohol, un 12 a 42% cannabis, un 15 a 50 por ciento cocaína y un 10 a 23 por ciento anfetamina^{1,2}.

Los estudios de primeros episodios psicóticos en consumidores de sustancias³ señalan que el 50 por ciento de los pacientes con un primer episodio psicótico tiene historia previa de consumo de cannabis y hasta un tercio consumen activamente en el momento del episodio. Se ha hallado la misma proporción en consumidores de alcohol y algo menor pero significativa para otras drogas. Incluiríamos la psicosis temprana dentro del espectro de la esquizofrenia, y psicosis afectivas.

Correspondencia:
lanudo211@gmail.com

Hipótesis de la comorbilidad

Se han considerado varios grupos generales de hipótesis que tratarían de explicar la alta frecuencia de asociación del consumo de sustancias con la Esquizofrenia, que son las siguientes.

-Hipótesis de la automedicación que explicaría el uso de sustancias como medio de aliviar los síntomas o los efectos secundarios de la medicación pero que no explicaría los casos en que el debut de las psicosis es posterior al uso de sustancias⁴.

-Hipótesis de vulnerabilidad biológica compartida para ambos trastornos a través de alteraciones de los sistemas cerebrales dopaminérgicos, endorfinicos y endocannabinoides endógeno básicamente, que explicarían una vulnerabilidad común para ambos trastorno, el Trastorno por uso de sustancias y la Psicosis⁵⁻⁷.

-Hipótesis de que el consumo de tóxicos es previo a la aparición de la psicosis (psicosis anfetamínica, cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia)⁸.

-El trastorno psicótico favorece el consumo de tóxicos (por ejemplo, para paliar los efectos secundarios del tratamiento).

-Hipótesis de la bidireccionalidad (un trastorno favorece la aparición del otro y viceversa)⁹.

-Los dos trastornos son independientes y coinciden en el mismo tiempo.

Las dos hipótesis más defendidas en el momento actual y con más estudios que las apoyan son las dos primeras.

Consecuencias del abuso de sustancias

Las consecuencias del abuso de sustancias han sido descritas en varios trabajos, como el de Zammit et al (2008)¹⁰ (revisión exhaustiva hasta 2006), con mayor número de recaídas y peor adherencia al tratamiento el de Manrique-García et al.¹¹, con mayor duración de ingresos (547 v 184), mayor número de ingresos y mayor número de reingresos en dos años.

Otros trabajos a destacar son el de Haddock et al.¹², que describe más conductas auto y/o heteroagresivas como respuesta a incremento de alucinaciones y mayor número de readmisiones; y Carrà et al.¹³, que destacan la mayor comorbilidad de trastornos físicos, mayor grado de dependencia de sustancias y menos disponibilidad para ser tratados en centros especializados en Patología dual.

En dos reciente metanálisis los autores describen^{14, 15} más síntomas positivos y negativos, más violencia y pacientes más jóvenes, y con peor adherencia al tratamiento, incremento de riesgo de enfermedad en individuos vulnerables, menor edad de debut de los síntomas respecto a no consumidores, peor pronóstico con psicosis prolongada, mayor tasa de

recaídas en la psicosis, incremento de la intensidad de los síntomas, peor adherencia al tratamiento². Además se registra mayor riesgo de violencia, desarraigo social, problemas médicos como infección por VIH, mayor uso de servicios de atención de urgencias e incremento de los costes asistenciales.

La Guía Cochrane¹⁶ revisa 32 estudios con más de 3100 pacientes y concluye que estos pacientes muestran mayor agresividad, mayor número de actividades ilegales, incremento de riesgo de suicidio, enfermedades infecciosas, recaídas, encarcelamiento y vagabundeo.

El tratamiento tradicional de ambos problemas en paralelo es inefectivo, fragmentario y resulta en frecuentes abandonos. Es preciso un abordaje integrado y simultáneo de ambas patologías. Sin embargo los estudios existentes acerca de tratamiento especializado en abuso no demuestran mejores resultados respecto a la ausencia del mismo. La experiencia traumática del primer episodio psicótico contribuye a la abstinencia de sustancias en una proporción significativa de pacientes.

Este el principal objetivo de nuestra revisión: llevar a cabo una búsqueda de estudios en humanos donde se contemplen las distintas posibilidades de tratamiento y ver qué resultados han sido obtenidos, intentando destacar aquéllos que se han mostrado útiles

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos llevado a cabo una búsqueda en PubMed para identificar estudios originales que estuvieran relacionados con el tratamiento de la patología dual, en este caso, de sujetos con esquizofrenia y consumo comórbidos de drogas. Se han utilizado los siguientes términos, bien solos, bien en combinación: schizophrenia, antipsychotics, substance abuse, dual diagnosis, comorbidity.

La búsqueda se llevó a cabo entre Marzo y Junio de 2015, encontrando 145 referencias. Se llevó a cabo una revisión individualizada de los estudios encontrados, por título y abstract, seleccionando aquellos trabajos originales, con pacientes mayores de 18 años, que incluían pacientes con esquizofrenia con uso comórbido de sustancia y que incluían diversas formas de tratamiento (psicofarmacológico y/o psicosocial): Los estudios en animales, casos clínicos o comentarios fueron eliminados.

El resultado final fue de 17 estudios seleccionados que cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión.

RESULTADOS

Tratamiento de la psicosis dual

Acerca del tratamiento farmacológico de la psicosis en pacientes con Psicosis Dual encontramos varios retos en investigación derivados de que en los ensayos clínicos con antipsicóticos se han excluido los pacientes consumidores de drogas por lo que hay pocos datos disponibles acerca de este sector de población¹. Además en los estudios sobre tratamiento de psicosis dual hallamos limitaciones metodológicas frecuentes como ausencia de brazo con placebo, tamaños muestrales insuficientes, procedimientos de detección de tóxicos no estandarizados, ausencia de análisis exhaustivo de los efectos de las sustancias y ausencia de consideración en los análisis estadísticos de algunas variables clínicas significativas como la duración de la enfermedad previamente o posteriormente al inicio del consumo.

En la Psicosis dual de manera general encontramos pobre adherencia, altas tasas de efectos adversos, sobre todo extrapiramidales, mayor riesgo de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, mayor riesgo de síntomas de *craving* mediados por antipsicóticos clásicos en pacientes que usan cocaína, sobretodo en uso prolongado de estos fármacos y mayor potencial de euforia asociada al consumo de dicha sustancia¹⁷. Por otro lado, las enfermedades médicas comórbidas asociadas con frecuencia al uso de sustancias aumentan el riesgo de toxicidad¹³.

Algunas cuestiones emergentes acerca del tratamiento farmacológico en Psicosis dual son: ¿pueden los antipsicóticos contribuir al aumento de la toxicomanía?, ¿son más efectivos los antipsicóticos típicos o atípicos en cuanto a la reducción del consumo y/o de la psicosis comórbida? Según Samaha AN¹⁷ el tratamiento con antipsicóticos típicos, por su perfil de bloqueo de receptores D1 y D2 provocan una hipersensibilidad dopaminérgica, y un cambio en la neuroplasticidad neuronal, lo que conduciría a que la refuerzo de búsqueda que suelen provocar los tóxicos estuviera incrementado y favorecería el dominio de esta conducta en el día a día del paciente esquizofrénico.

En ausencia de datos con evidencia clínica la recomendación general es realizar prácticas farmacológicas análogas a las aplicadas a la psicosis sin consumo. Sin embargo hay que tener en cuenta el mayor riesgo de efectos extrapiramidales con los antipsicóticos clásicos que en la población general. Pese a no haber sido replicados, algunos estudios encuentran mayor eficacia en prevención de recaídas con antipsicóticos atípicos. Los típicos han mostrado en un considerable número de estudios un aumento del *craving* de uso de cocaína. La clozapina parece ser la mejor opción en términos de reducción de

recaídas en el consumo, seguida por olanzapina y risperidona¹.

Valoración de guías clínicas

La Guía NICE de 2011¹⁸ no realiza recomendaciones diferenciadas en psicosis dual vs psicosis en no consumidores ante la ausencia de evidencia consistente de superioridad de uno respecto a otros. Aconseja tener en cuenta antes de la elección del antipsicótico el tipo de sustancia consumida así como el rango de consumo, especialmente respecto al alcohol, ya que puede alterar el metabolismo de la medicación prescrita, disminuir la efectividad e incrementar el riesgo de efectos secundarios, por ejemplo los de tipo anticolinérgico potenciados por alcohol o cannabis, o extrapiramidales potenciados por la cocaína. Es preciso asimismo advertir al usuario de los riesgos potenciales de interacción, así como de los riesgos inherentes al uso de sustancias psicotóxicas para contrarrestar los efectos secundarios de la medicación prescrita.

La Guía Cochrane¹⁶ no encuentra eficaz la aplicación de ningún “tratamiento psicológico (Intervención motivacional, terapia cognitivo conductual, entrenamiento en habilidades sociales) o psicosocial (terapia con la familia o grupos de apoyo)” en reducir el consumo de tóxicos en este grupo de pacientes. Lo mismo sucede (8 estudios con más de 500 pacientes) sobre tratamientos para reducir el consumo de cannabis en estos pacientes (no beneficio aplicando cualquier modalidad de tratamiento)¹⁶.

Las Guías de la WESBP¹⁹ o World Federation of Societies of Biological Psychiatry, indican la clozapina como alternativa más eficaz en usuarios de alcohol con Categoría de Evidencia B, Nivel de recomendación 3, y con uso de otras sustancias con Categoría de Evidencia C3 y Nivel de recomendación 4. Señala asimismo las limitaciones de su uso asociadas a las dificultades de cumplimiento en el inicio de la posología y la toxicidad cardiaca asociada a clozapina que puede verse aumentada en bebedores de alcohol. También destaca que algunos antipsicóticos clásicos y atípicos, pueden resultar efectivos en diagnóstico dual en esquizofrenia y uso de alcohol en la reducción del *craving* por la ingesta de la sustancia con Categoría de Evidencia C3, Nivel de Recomendación 4. Se indica que algunos atípicos presentan superioridad inconsistente en relación con el *craving* y la cantidad de sustancia consumida.

También se menciona la utilidad de los antipsicóticos inyectables de efecto prolongado en este sector de pacientes debido a las altas tasas de no cumplimiento. Esta misma opinión es compartida por Castillo y Stroup²⁰, que sugieren que el empleo de antipsicóticos inyectables de larga duración estaría indicado en aquellos pacientes esquizofrénicos en los que están presentes diversos factores de riesgo,

entre ellos la no adherencia al tratamiento, deterioro cognitivo (habitual en estos pacientes), pobre insight o consumo de tóxicos.

DISCUSIÓN

Es destacable el bajo número de estudios publicados en el campo de tratamientos de la psicosis dual, en concreto, presencia de trastorno esquizofrénico y consumo comórbido de sustancias. Muchos de ellos son revisiones de otros trabajos, con un número pequeño de estudios en los que se observe una adecuada metodología y que puedan ser considerados útiles para otros investigadores.

Por otro lado llama la atención que las principales guías de Psiquiatría (NICE¹⁸, por ejemplo) hayan dedicado algún número a este aspecto de la psiquiatría, probablemente debido a que se trataría de una patología con alta prevalencia y mayor incidencia, con alta repercusión, no sólo en los pacientes, sino también en lo relativo a tiempo de atención por parte del personal asistencial y el alto número de recursos sanitarios que son necesarios para tratar a este grupo de pacientes.

En lo referente a los tratamientos psicosociales, lo referido con anterioridad es más evidente aún: muy escaso número de estudios y con resultados muy pobres en cuanto a eficacia demostrada.

En cuanto a los tratamientos psicofarmacológicos, los tratamientos con antipsicóticos típicos serían contraproducentes, dado que incluso aumentan el consumo. En lo referente a los antipsicóticos atípicos, ninguno de los nuevos fármacos se ha mostrado superior a la clozapina, sin negar la eficacia de risperidona u olanzapina, pero de nuevo son pocos los trabajos en este sentido.

Se propone la posible eficacia de los antipsicóticos inyectables de larga duración, basándose en el aumento de la adherencia terapéutica (hecho muy citado como consecuencia del consumo comórbido de tóxicos, aunque podría plantearse si dicha falta de adherencia no podría en realidad facilitar el consumo de tóxicos) de dichos fármacos en comparación con los fármacos orales²³.

En este sentido, algunos de los autores han elaborado un estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia del palmitato de paliperidona inyectable²¹, comparando los resultados en un grupo de pacientes esquizofrénicos con consumo de Tóxicos (ESQ+) con otro grupo de pacientes sin consumo (ESQ-). Previamente al inicio del tratamiento, el grupo ESQ+ mostraba las características ya descritas en este trabajo: mayor número de ingresos, mayores dosis de antipsicóticos y mayor número de fármacos no antipsicóticos coadyugantes, de manera muy significativas ($P < 0,01$ al menos). Tras 1 año de tratamiento, las diferencias, o bien han desaparecido,

eso sí, con peores datos en el grupo ESQ+, o bien se ha reducido, consiguiendo un alto porcentaje (más del 50 %) de abandono del consumo.

CONCLUSIONES

La revisión que hemos llevado a cabo muestra los pobres resultados obtenidos en este grupo de pacientes tras la aplicación de técnicas psicológicas y/o psicofarmacológicas.

En el campo de los tratamientos psicosociales, Marquez-Arrico et al.²² sugieren potenciar el uso adaptativo de las estrategias de afrontamiento en este grupo de pacientes, ya que presentan déficits en este sentido, como una alternativa más para favorecer la buena evolución.

En el campo de la psicofarmacología, parece que la Clozapina sería el fármaco más adecuado en aquellos sujetos con inestabilidad en la evolución, mientras los antipsicóticos atípicos de larga duración aparecen como una adecuada alternativa en sujetos con mala adherencia²⁰. Se requieren obviamente estudios clínicos randomizados específicamente diseñados para abordar esta comorbilidad. Otra cuestión habitual es si realmente y tal como algunos estudios señalan, la clozapina resulta ser más efectiva que otros antipsicóticos atípicos.

Por último, se ha sugerido²⁴ el beneficio de terapia combinada de psicofármacos y psicoterapia como la más indicada.

Continúan siendo necesarios más estudios de posibles alternativas terapéuticas en los sujetos esquizofrénicos con consumo comórbido de sustancias, por ejemplo, en la efectividad de los antipsicóticos inyectables de larga duración y verificar los supuestos teóricos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sepede G, Lorusso M, Spano MC, Di Iorio G, Martinotti G, et al. Substance Use in Schizophrenia: Efficacy of Atypical Antipsychotics. *J Schizophr Res.* 2014; 1: 1-12.
2. Dixon L Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res.* 1999; 35:93-100
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00161-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00161-3)
3. Wisdom JP. Substance Use Disorder Among People with First-Episode Psychosis: A systematic Review of Course and Treatment. *Psychiatri Serv.* 2011; 62: 1007-12.
doi: http://dx.doi.org/10.1176/ps.62.9.pss6209_1007
4. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985; 142: 1259-64.
doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
5. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 15; 50:71-83.
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01134-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01134-9)
6. Ross S, Peselow E. Co-occurring psychotic and addictive disorders: neurobiology and diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35: 235-43.
doi: <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e318261e193>
7. Tang L, Zhang Q, Li J, Gu T, Ruan Y, Tang Y, Zhang S, Hu L, Zhao L et al. A NR3C2 haplotype increases the risk of alcoholism in schizophrenic patients in Han Chinese population. *Psychiatry Research,* 2015; 229: 1057-8.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.027>
8. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 319-27.
doi: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf043>
9. Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Seltén JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction.* 2005; 100:612-8.
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01070.x>
10. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2008; 193: 357-63.
doi: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046375>
11. Manrique-García E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* 2014; 44: 2513-21.
doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000191>
12. Haddock G, Eisner E, Davies G, Coupe N, Barrowclough C. Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophr Res.* 2013; 151: 215-20.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.031>
13. Carrà G, Crocamo C, Borrelli P, Popa I, Ornaghi A, Montomoli C, Clerici M. Correlates of dependence and treatment for substance use among people with comorbid severe mental and substance use disorders: findings from the "Psychiatric and Addictive Dual Disorder in Italy (PADDI)" Study. *Compr Psychiatry.* 2015; 58: 152-9.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.11.021>
14. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielssen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014; 48: 418-32.
doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414525838>
15. Ameller A, Gorwood P. Attributable risk of co-morbid substance use disorder in poor observance to pharmacological treatment and the occurrence of relapse in schizophrenia. *Encephale.* 2015; 41(2): 174-83.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2015.02.002>
16. Guía Cochrane. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou. Cannabis for schizophrenia. 2014.
doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004837.pub3>
17. Samaha AN. Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* 2014; 52: 9-16.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.06.008>
18. NICE guidelines [CG120] Psychosis with coexisting substance misuse: Assessment and management in adults and young people. Published date: March 2011.
19. (TREATMENT GUIDELINES) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015. Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *The World Journal of Biological Psychiatry,* 2015; 16: 142-70
doi: <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2015.1009163>
20. Castillo EG, Stroup TS (2015) Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics: a clinical perspective. *Evid Based Mental Health* 2015; 18: 36-9.
doi: <http://dx.doi.org/10.1136/eb-2015-102086>
21. Núñez Domínguez LA, García Nicolás MC, Arbeo Ruiz, O (2014) Palmitato of paliperidone in dual pathology. A retrospective study. *Adicciones Intepsiquis* 2014. Congreso Virtual de Psiquiatría.
22. Marquez-Arrico JE, Benaiges I, Adan A. Strategies to cope with treatment in substance use disorder male patients with and without schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2015; 228: 752-59.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.028>
23. Koola MM1, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. *J Dual Diagn.* 2012; 8: 50-61.
doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15504263.2012.647345>
24. Clarke N, Mun EY, Kelly S, White HR, Lynch K. Treatment outcomes of a combined cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for a sample of women with and without substance abuse histories on an acute psychiatric unit: do therapeutic alliance and motivation matter? *Am J Addict.* 2013; 22: 566-73.
doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12013.x>