



DISCURSO PARA LA RECEPCIÓN PÚBLICA DEL ACADÉMICO ELECTO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. MIGUEL GUTIERREZ FRAILE

**La Patología Dual: Un problema actual con especial
referencia a la psicosis por drogas.**

Y DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL

Exmo. Sr. Prof. Dr. D. JULIO BELARMINO BOBES GARCÍA

ACADÉMICO NUMERARIO Y PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE
MEDICINA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

Bilbao

MMXX

**REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE
AKADEMIA**

DISCURSO PARA LA RECEPCIÓN PÚBLICA DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. PROF. DR. D. MIGUEL GUTIERREZ FRAILE

**La Patología Dual: Un problema actual con especial referencia
a la psicosis por drogas.**

Y CONTESTACIÓN DEL

EXCMO. SR. PROF. DR. D. JULIO BELARMINO BOBES GARCÍA

ACADÉMICO NUMERARIO Y PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE
MEDICINA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS.



BILBAO

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO

EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

BILBAO MMXX

DEDICATORIA:

A mi mujer Martina que siempre está en actitud comprensiva y de apoyo.

A mis queridos hijos Ignacio, Miguel, Rafael y Marta

A mis nietos, Irati, Maite, Iñigo y Vera esperando que alguno de ellos encuentre su camino en la Medicina

A mi hermano Enrique

In memoriam de Segundo Gutiérrez Gaspar (1848-1921), Ramiro Gutiérrez Celaya (1884-1975), Rafael Gutiérrez Benito (1920-2018), familiares directos que me precedieron en esta maravillosa profesión

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Señoras y señores,
Amigos y amigas,

JUSTIFICACION

Quisiera en primer lugar agradeceros mi designación como académico electo admitiéndome en esta docta Academia a la que saludo con el mayor respeto y veneración.

A la satisfacción íntima que se experimenta al ser elegido Académico, se une un sentimiento de pesar, pues en cierta manera tal designación representa un vacío dejado por un compañero, en este caso el Profesor José Guimón Ugartechea, maestro y amigo, que por méritos bien aquilatados ocupaba el sitio que al electo corresponde. No voy aquí a trazar su biografía, todos la conocéis, si no fuera suficiente el brillo que su propia personalidad desprendía. Séame, sin embargo, permitido recordar que, como altruista y caballero algunos le pudieron igualar, pero nadie aventajar, como médico, clínico sereno y hábil psiquiatra que dejó en la sociedad un recuerdo muy difícil de olvidar, a los que en pos de él venimos cultivando la Psiquiatría. Que en algunas de sus excelentes condiciones podáis algún día ver en mí, no su sustituto, sino su sucesor, es el deseo del que por ley inexorable del destino viene hoy a ocupar su vacante.

Los criterios que rigen esta Academia obligan al electo a pronunciar un discurso para la toma de posesión. El tributo me parece justo. Pero el cumplimiento de este deber, que habrá sido fácil para todos vosotros, representa para mí un difícil problema, ya que en mi elección concurrieron circunstancias especiales que os hicieron ver con cristales de aumento mis merecimientos.

Pero también estoy doblemente agradecido porque este solemne acto se celebre en Vitoria-Gasteiz y en el marco del Ilustre Colegio de Médicos de Alava, institución que acaba de celebrar su 120 aniversario y a cuya Junta Directiva pertenecieron mi bisabuelo Segundo, mi abuelo Ramiro, mi padre Rafael y yo mismo, esperando que mis hijos Ignacio y Marta, mi nuera Elena y mi sobrina Diana, primeras mujeres médicos en mi familia, contemplen también esa posibilidad en el futuro. Y un cariñoso recuerdo a mis hermanos, con especial referencia a mi hermano Enrique, médico, que curiosamente durante muchos años ha sido mi jefe y un buen jefe. Sin olvidar a otros médicos emparentados con nuestra familia que contribuyeron al amor que tenemos a nuestra profesión como Ignacio Cobeta, Conchita Garitano, (QEPD), Javier Alonso, José María Beltrán de Heredia, etc. Estoy seguro que este acto les hubiera llenado de orgullo por afecto y vinculación, como a mí me llena el pertenecer a esta saga de médicos alaveses.

También pienso que la presencia de la Real Academia de Medicina del País Vasco, aquí, en Vitoria-Gasteiz, hoy, por encima del acto que lo justifica, supondrá cara al futuro una proyección de la misma en nuestra querida tierra de Alava para enriquecimiento de todos nosotros. A ello contribuiré, sin duda, a partir de ahora, con todas mis fuerzas y posibilidades.

Para un acto tan importante como el de ingreso como Académico de Número en la **Real Academia de Medicina del País Vasco/Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia**, elegir un tema para mi discurso, que sea digno de vuestra ilustración y que corresponda a vuestra generosidad, no era cosa fácil. Entre el rigor y pobreza literaria de un trabajo de investigación médica al uso y la exposición didáctica de un tema de actualidad que pudiera resultar de suficiente interés para los receptores de la lección, me decidí finalmente por ésta última fórmula y seleccioné un tema relacionado con un problema sanitario que me ha acompañado a lo largo y ancho de mi carrera profesional. Desde los primeros años ochenta del siglo pasado, a raíz de mi traslado desde el hospital de Basurto en Bilbao al Hospital Psiquiátrico Santa María de Las Nieves, entonces Residencia Provincial Santa María de Las Nieves, y luego en 1983 al Hospital Santiago Apóstol de Vitoria, me vi inmerso en el problema que planteaba la epidemia de consumo de drogas en Alava y la necesidad de arbitrar una estructura asistencial que fuera capaz de confrontar y atender debidamente aquel grave problema.

La “epidemia” de consumo de drogas y la incorporación de los enfermos mentales graves a la comunidad, a raíz de la reforma psiquiátrica iniciada en los años ochenta, fueron dos circunstancias que contribuyeron de forma clara a incrementar el número de usuarios de sustancias en población psiquiátrica.

Valoración histórica de la asistencia a las adicciones en España.

De forma general en los años 80, la respuesta a las demandas asistenciales que planteó la epidemia del consumo de heroína, se caracterizó por la aparición de nuevas estructuras de atención a las adicciones paralelas a las redes generales de sanidad y muy heterogéneas entre sí, en cuya gestión fueron especialmente relevantes las organizaciones no gubernamentales o de orientación social. Las adicciones se contextualizaron además desde un enfoque de salud pública, pero separado de la atención sanitaria general. En muchas Comunidades Autónomas (CCAA) sigue persistiendo un modelo, que podríamos llamar modelo de redes independientes, en el que la red de adicciones permanece diferenciada de la red de salud mental, mediante la atención en un conglomerado de dispositivos específicos y separados físicamente, generalmente externos a la gestión desde el Sistema Nacional de Salud y sin relación directa ni organizativa con la Red de Salud Mental. Florecieron dispositivos asistenciales de todo tipo por doquier y ello contribuyó a complejizar más si cabe el abordaje del problema. Podríamos hablar incluso de caotización asistencial. No faltaron intervenciones oportunistas desde sectores políticos y sociales que no solo no contribuyeron a la solución de problemas sino que empeoraron sustancialmente la situación. La aparición de sectas y grupos de estafadores que se beneficiaron de la angustia social existente completaban un cuadro trágico ante cierta pasividad institucional, mucha demagogia y un gran esfuerzo y muchos disgustos por parte de unos pocos. ¡Algún día lo contaremos todo!

Alava fue una excepción y desde el principio elaboramos un proyecto moderno, competente e integrado en la red de Salud Mental que iniciaba en aquellos momentos su desarrollo. En 1981, unas camas para desintoxicación de opiáceos y un dispensario específico ubicado todo ello en el hospital psiquiátrico fueron el inicio. Posteriormente, en 1983, arbitramos, en el marco

del hospital general Santiago Apóstol un servicio de psiquiatría con dos secciones: psiquiatría general con 20 camas y toxicomanías con 12 camas. La evolución posterior nos llevó a la creación de una Comunidad Terapéutica en la localidad de Foronda (Alava) integrada funcionalmente con todo lo anterior. Todos los dispositivos de tratamiento de adicciones se incluyeron dentro de la red de salud mental, equiparándose así al resto de patologías psiquiátricas. Siguen siendo, actualmente, dispositivos específicos para el tratamiento de las adicciones diferenciados del resto de dispositivos de salud mental, pero al pertenecer a la misma red y tener una gestión única, se facilita una mayor coordinación y se facilita el acceso a otros recursos comunes. El sistema tuvo la versatilidad suficiente para ir adaptándose a los tiempos y así, rebasada la epidemia de opiáceos, la unidad de desintoxicación del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria se reestructuró, se integró en el marco del resto del servicio y pasó a recibir pacientes duales. Esto ocurría en 1994. En Alava, existe una única red de salud mental y adicciones que incluye el mismo recurso y un único equipo terapéutico que atiende tanto a pacientes con adicciones y con otra patología psiquiátrica. En Alava nunca hubo sectas. El modelo alavés, si es que se puede denominar así, constituye el modelo ideal según muestra la evidencia científica actual que luego veremos.

En la Comunidad Autónoma del País Vasco, desde el año 1990, ambas redes se encuentran integradas, fundamentalmente en Osakidetza, aunque se cuenta también con Centros Concertados por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco. La CAPV es una de las pocas comunidades donde la atención a la Patología Dual está totalmente integrada. Si bien el modelo es el de “tratamiento integrado”, coexisten diferentes modelos funcionales de integración en sus tres territorios históricos, así a nivel ambulatorio en Araba existe un único modelo de tratamiento integrado en un único dispositivo ambulatorio (COTA) mientras que en Gipuzkoa el modelo integrado se realiza desde los Centros de Salud Mental, siendo Bizkaia una mezcla de los modelos (alavés y guipuzcoano). Es decir, modelos adaptados a cada provincia en función de su historia, recursos y desarrollo, como es lógico. Criterio racional, que sin embargo no se contempla para otras cuestiones en Salud Mental, supeditado a intereses personales o de sectores concretos.

La realidad asistencial de la Patología Dual en España se caracteriza por la heterogeneidad de las distintas Comunidades Autónomas (CCAA). En general podemos decir que la mayoría de las CCAA presentan dos redes de atención diferenciadas y con escasa coordinación. Desde la red de Salud Mental no hay estrategias específicas ni planes de acción para el tratamiento de estos enfermos, salvo y excepcionalmente, como acabamos de señalar, en algunas comunidades en las que la integración funcional ya es un hecho.

En España, de acuerdo a datos de la “Estrategia de Salud Mental”, 14 Comunidades Autónomas abordan la atención de Patología Dual, y de ellas 7 cuentan con Protocolo o Programa de Atención específico. Del total de las 17 Comunidades Autónomas, solamente 3 poseen la red de atención a pacientes con adicciones y la red de Salud Mental totalmente integradas, en 5 están integradas funcionalmente (es decir, la atención a pacientes con adicciones se lleva a cabo en dispositivos específicos, que pertenecen a la red de salud mental) y en 10 están separadas.

Se han hecho importantes esfuerzos, ante el fracaso del modelo previo, en la integración de las dos redes mencionadas anteriormente. Se procura que haya un mismo profesional (psiquiatra) con un mismo entrenamiento, con una misma formación, capaz de integrarse en cualquiera de los dispositivos, sean estos de atención a la salud mental o centros de tratamiento de adicciones. Es el caso de Alava, que desde 1994 como hemos señalado anteriormente, optó por un modelo de redes integradas funcionalmente, en el que los dispositivos de adicciones se incluyen dentro de la red de salud mental, equiparándose así al resto de patologías psiquiátricas. En estos casos, generalmente los dispositivos de adicciones son absorbidos por la red de salud mental, aunque sin realizar grandes cambios estructurales ni organizativos en los mismos. Siguen siendo dispositivos específicos para el tratamiento de las adicciones diferenciados del resto de dispositivos de salud mental, pero al pertenecer a la misma red y tener una gestión única, se facilita una mayor coordinación y se facilita el acceso a recursos comunes.

Según la evidencia científica actual, el modelo de tratamiento integrado, en el cual existe una única red de salud mental y adicciones en la que se atiende tanto a pacientes con adicciones como a pacientes con otra patología psiquiátrica, constituye el modelo ideal.

La Patología Dual es, sin embargo, un problema actual, un problema de envergadura, un problema emergente, cuyas causas aún no se conocen bien, su frecuencia tampoco está muy bien estudiada, es de diagnóstico complejo en la medida que su presentación clínica es muy florida y abigarrada y su tratamiento, sin perjuicio de los diferentes abordajes empleados no ofrece hasta la fecha resultados muy satisfactorios, entre otras cosas, en mi opinión por la deficiente organización de la asistencia a los drogodependientes en España. Todo ello, contribuye, además, a que los costos sociales del problema sean elevados.

CONCEPTO

¿Pero qué es la patología dual?

Es la co-ocurrencia, la comorbilidad de un trastorno adictivo por uso de sustancias (en adelante TUS) o sin uso de sustancias (adicciones no químicas) y otro trastorno psiquiátrico en el mismo individuo según definición de la World Health Organisation (WHO) en el año 2010.

Para personas de la máxima autoridad en estos temas como Norah Volkow directora del National Institute of Drug Abuse de los EEUU, la Patología Dual no es la suma de los trastornos sino que es una nueva entidad nosológica donde existe una sinergia de la sintomatología de ambas patologías, con una importante modificación de la patoplastia, (la forma de expresarse clínicamente la enfermedad) haciendo tanto el diagnóstico como el tratamiento muy complejo. (Volkow, 2010; Szerman N, Martínez-Raga J., 2015)

La gravedad reside en que los afectados presentan una serie de características comunes como mayor vulnerabilidad al estrés, mayor dificultad para afrontar las demandas del ambiente, déficit en sus habilidades y capacidades para manejarse autónomamente, mayor comorbilidad física, más dificultades para la interacción social, pérdida de redes sociales de apoyo, dependencia elevada de otras personas y servicios sanitarios y/o sociales, dificultades para acceder y mantenerse en el mundo laboral.

Además, a diferencia de otro tipo de enfermos, presentan características especiales: Alta concurrencia entre el trastorno mental y el trastorno por abuso de sustancias tóxicas, falta de conciencia de enfermedad, dificultades para asumir y/o comunicar que tienen adicciones, tendencia a la identificación sólo con uno de los dos roles (drogodependencia o trastorno mental), hiperfrecuentación de los servicios de urgencias y requerimiento de más hospitalizaciones psiquiátricas.

Son pacientes que con frecuencia refieren sensación de que no encajan en los recursos sanitarios dispuestos para su tratamiento. Sensación de “puerta equivocada”, se ha llamado. Presentan un alto índice de fracasos en las intervenciones terapéuticas y mayor dificultad de adherencia al tratamiento, lo que condiciona más posibilidades de recaídas. Son pacientes muy vulnerables psicológicamente, con poca resistencia al estrés y problemas a la hora de afrontar dificultades que determinan un desajuste social importante, manifestado por sus altas tasas de desempleo y exclusión social.

El concepto de Patología Dual ha sido necesario para describir una realidad clínica que aunque conocida, ha sido negada durante años. Descrito en los años noventa en EEUU como diagnóstico dual, ha sido en España cuando Miguel Casas (2000) reconceptualiza el término que describe una adicción y cualquier otra manifestación psicopatológica que comparten factores y sustratos cerebrales comunes (Volkow et al 2011).

EPIDEMIOLOGIA

Decíamos que se trata de una patología emergente con una presencia epidemiológica importante. Sin embargo, a día de hoy, no existe *un sistema de información que recoja datos de prevalencia sobre patología dual en nuestro país*.

Vamos a comentar algunos de los estudios más representativos tanto internacionales como nacionales.

Estudios epidemiológicos prospectivos ponen de manifiesto que solo una muy pequeña proporción de los trastornos psiquiátricos parece atribuible al abuso de sustancias (Frischer et al, 2005). Otros estudios epidemiológicos internacionales revelan que la comorbilidad de abuso/dependencia a sustancias se da entre el 70 y el 80% en los pacientes con esquizofrenia (Westermeyer, et al., 2006), más del 60% en los pacientes con trastorno bipolar (Regier et al., 1990), más del 70% en los trastornos de personalidad graves (Verheul, et al., 2001), cifras mayores del 30 % en trastornos por ansiedad y depresión (Compton et al., 2007), al igual que ocurre con el TDAH (Wilens, et al., 2007). El estudio NCS-R muestra una prevalencia de Patología Dual en el 55% de pacientes evaluados (Kessler et al., 2005a, Kessler et al., 2005b). Un estudio particularmente interesante realizado en una muestra de 9.839 pacientes en los diferentes programas de salud del sistema de servicios de salud mental del área de Ontario, encontró una prevalencia de los trastornos duales de 18.5% (Rush and Koegl, 2008).

Otros estudios internacionales revelan una comorbilidad de abuso/dependencia a sustancias en el 70-80% en los pacientes con esquizofrenia, en más del 60% en los pacientes con trastorno bipolar, en más del 70% en los trastornos de personalidad graves y en más del 30 % en trastornos por ansiedad y depresión o en el TDAH.

A nivel nacional la producción científica en esta materia es escasa. En todo caso, en diversos foros se ha planteado que tres de cada cuatro drogodependientes podrían presentar Patología Dual. Los estudios concretos realizados en Cataluña, Comunidad de Madrid, Galicia, Andalucía, etc., confirman este orden de magnitud para la prevalencia de la Patología Dual. La prevalencia de la concurrencia de trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos es elevada, situándose entre el 15-80%. Un estudio realizado sobre la evaluación de la prevalencia de trastornos mentales Eje I- Eje II como diagnóstico adicional en una muestra de población de 265 pacientes con trastorno por uso de sustancias tratados en un centro ambulatorio (CAS Sants, Agencia Salud Pública de Barcelona) mostró que el 27,2% presentaba un diagnóstico adicional en Eje I y un 68% en Eje II (Vázquez Vázquez et al., 2007). En otro estudio realizado sobre la comorbilidad psiquiátrica en 381 nuevos pacientes que iniciaron tratamiento ambulatorio el CAS de Sants (Agencia Salud Pública de Barcelona) destacaba que un 39% de los pacientes presentaba Patología Dual, lo que suponía un aumento del 11,2 % respecto a 2007. La prevalencia para Esquizofrenia duplicaba la obtenida para población general, y se mantenía una alta prevalencia para Trastornos de Personalidad (Vázquez et al., 2010).

La prevalencia-vida de comorbilidad psiquiátrica en Comunidades Terapéuticas de Andalucía mostró que más de un 65% de los pacientes presentó Patología Dual, siendo los trastornos afectivos y los psicóticos los más frecuentes (Vergara-Moragues et al., 2012).

La Sociedad Española de Patología Dual realizó un estudio epidemiológico prospectivo con 837 pacientes para valorar la prevalencia de Patología Dual en las dos redes públicas de la Comunidad de Madrid donde se encuentran los pacientes con Patología Dual: la red de adicciones y la red de salud mental. Criterios para Patología Dual actuales fueron cumplidos por el 52,6% de la muestra en ambas redes, siendo en la red de adicciones de un 67% (Szerman et al 2012).

Un estudio en unidades de trastornos adictivos de Galicia mostró un 56.3% de comorbilidad entre los trastornos mentales y el abuso de sustancias. En este estudio, un 42,2% recibían un diagnóstico adicional en Eje I (Trastornos Afectivos y de Ansiedad los más frecuentes) y un 20,2% en Eje II (Trastorno Límite y Antisocial los más frecuentes). Destacar que un 7,3 % de los pacientes presentaban Diagnóstico Dual de Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos (Pereiro et al., 2013).

Otro estudio sobre la prevalencia de Patología Dual en Madrid destacaba que el 61,8 % de los pacientes presentaban Patología Dual (un 36,1% en la red de salud mental y un 70,3% en la red de drogas) (Arias et al., 2013).

El mismo equipo (González E et al.2019) estudia la relación entre trastornos de personalidad y trastorno por uso de sustancias (TUS) en base al importante impacto sobre la salud y económico que estas patologías tienen. No encuentran diferencias en la prevalencia entre ellas pero sí una asociación entre las dos en el cluster B (antisocial, límite e histriónico) y con la personalidad paranoide.

En general, tenemos dificultades para establecer cifras de prevalencia de comorbilidad, ya que los sistemas informáticos vigentes nos permiten

establecer la prevalencia tratada de un primer diagnóstico psiquiátrico, pero es más difícil establecer su asociación, con un segundo, tercer diagnóstico, por paciente. Además, la tendencia general de los profesionales de Salud Mental, suele ser la de registrar un único diagnóstico psiquiátrico.

La elevada gravedad clínica y social junto con sus altas prevalencias y las dificultades terapéuticas, justifica el interés que en estos momentos plantea el abordaje de la co-ocurrencia de trastornos por consumo de sustancias y otras enfermedades psiquiátricas, tanto desde el conocimiento de sus bases neurobiológicas y su caracterización clínica y diagnóstica, al desarrollo de tratamientos adecuados farmacológicos y psicosociales, así como en la adaptación de los servicios asistenciales

En España hace 20 años el consumo de drogas en pacientes psiquiátricos era la excepción. Sin duda, el alcohol era la droga más empleada por los enfermos psiquiátricos, algo no muy diferente a lo que hacía el resto de la población. No había grandes críticas al consumo de cannabis, los opiáceos, la heroína, era la “droga” por excelencia.

Las cosas han cambiado mucho desde entonces, hoy en España, el consumo de drogas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, sin que sea la norma, es excesivamente frecuente, existe una cierta crítica reconociendo el impacto negativo del consumo de cannabinoides, especialmente en lo que se refiere a población juvenil o “población psiquiátrica”. Se ha constatado un auge en el consumo de cocaína y otros psicoestimulantes.

La patología dual es la regla y no la excepción en los sujetos que consultan por una adicción, y su prevalencia es aproximadamente el 50% de los pacientes en las redes de salud mental. En contraste, algunos ensayos controlados han excluido a los pacientes con patología dual, además de no tener en cuenta a los trastornos de personalidad y menos aún a los síntomas subumbrales de los diversos trastornos mentales, lo que ha dado lugar a un infradiagnóstico.

ETIOLOGIA

Las enfermedades mentales como enfermedades cerebrales

En EEUU el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), ha propuesto que todas las enfermedades mentales son enfermedades cerebrales y estas podrían llegar a clasificarse en dos grandes apartados: las *enfermedades del neurodesarrollo* y las *enfermedades neurodegenerativas*.

A diferencia de los trastornos neurológicos con lesiones identificables, los trastornos mentales son trastornos de los circuitos cerebrales, probablemente trastornos del neurodesarrollo antes que trastornos neurodegenerativos. (Insel T et al, 2010)

Las enfermedades mentales podrían ser todas enfermedades del neurodesarrollo y las manifestaciones conductuales y cognitivas podrían ser estadios tardíos de procesos que comienzan muy pronto en el desarrollo.

Es el momento de comprender los trastornos mentales, incluyendo la patología dual, como trastornos de sistemas y circuitos cerebrales causados por el desarrollo, marcados por la interrelación entre genética y experiencia. En la actualidad, se considera que las limitaciones en la neuroplasticidad cerebral son una de las bases moleculares y celulares subyacentes a la neurobiología de las enfermedades mentales de mayor importancia. Además de arrojar cierta

luz sobre los mecanismos fisiopatológicos de las mismas, están detrás de las dificultades que las personas con enfermedad mental grave experimentan para adquirir nuevas habilidades, objetivo de toda técnica de rehabilitación psiquiátrica. Su conocimiento, y futura manipulación, son clave para que los pacientes puedan beneficiarse al máximo de cualquier avance terapéutico en psiquiatría.

La adicción como enfermedad cerebral

El Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) de los EEUU ha indicado que toda adicción es *“sin lugar a dudas una enfermedad cerebral y ha desechado para siempre que se trate de un fallo voluntario del carácter”* (Volkow, et al., 2001).

La adicción, la forma más grave de trastorno por uso de sustancias, es un trastorno cerebral crónico, moldeado por fuertes factores biosociales que tiene consecuencias devastadoras para los individuos y la sociedad. Nuestra comprensión del trastorno por uso de sustancias ha avanzado significativamente en las últimas tres décadas, en parte, debido al gran progreso en la investigación genética y de neurociencia y al desarrollo de nuevas tecnologías, incluidas herramientas para investigar los cambios moleculares en poblaciones neuronales específicas, en modelos animales del trastorno por uso de sustancias, así como dispositivos de imágenes cerebrales para evaluar la función cerebral y la neuroquímica en humanos. Estos avances han iluminado los procesos neurobiológicos a través de los cuales los factores biológicos y socioculturales contribuyen a la capacidad de recuperación o vulnerabilidad ante el uso de drogas y la adicción. La delimitación del neurocircuito alterado en la adicción, que incluye circuitos que median la recompensa y la motivación, el control ejecutivo y el procesamiento emocional, nos ha dado una comprensión de los comportamientos aberrantes que muestran las personas adictas y ha proporcionado nuevos objetivos para el tratamiento. Lo más destacado es la incapacidad de un individuo para priorizar comportamientos que resultan en un beneficio a largo plazo sobre aquellos que proporcionan recompensas a corto plazo y la creciente dificultad para ejercer control sobre estos comportamientos, incluso cuando se asocia con consecuencias muy negativas para el mismo. Estos avances, en nuestra comprensión del desarrollo del cerebro y del papel de los genes y el medio ambiente en la estructura y función del cerebro, han construido una base sobre la cual desarrollar herramientas más efectivas para prevenir y tratar el trastorno por uso de sustancias. (Volkow ND y Boyle M., 2018)

El consumo de drogas es impulsado por los efectos farmacológicos de una sustancia, que son experimentados como gratificantes, y está influenciado por factores genéticos, de desarrollo y psicosociales, que median la accesibilidad a las drogas, las normas y los sistemas de apoyo social o la falta de ellos. Los efectos reforzadores de las drogas, sabemos que dependen principalmente de la señalización de dopamina en el núcleo accumbens, y también sabemos que la exposición crónica a drogas desencadena neuroadaptaciones glutamatérgicas en la dopamina estriato-thalamo-cortical (predominantemente en regiones corticales prefrontales, incluyendo corteza orbitofrontal y corteza cingulada anterior) y vías límbicas (amígdala) e hipocampo lo que, en individuos vulnerables, puede precipitar una adicción.

Paralelamente, los cambios en la amígdala extendida generan estados emocionales negativos que perpetúan el consumo de drogas como un intento de aliviarlos temporalmente. En la persona adicta, el consumo real de drogas está asociado con un aumento atenuado de dopamina en las regiones de recompensa cerebral, lo que podría contribuir al comportamiento de consumo de drogas para compensar la diferencia entre la magnitud de la recompensa esperada, desencadenada por el condicionamiento a los estímulos de drogas y la experiencia real de la misma. Combinados, estos efectos generan una mayor motivación para "buscar la droga" (alimentada por los aumentos de dopamina provocados por estímulos de drogas) y una autorregulación prefrontal de arriba hacia abajo que favorece el consumo compulsivo de drogas en el contexto de emocionalidad negativa y una mayor conciencia interoceptiva del *"hambre de drogas"*, el craving. (Volkow ND et al., 2019)

La Neuroplasticidad: nuevo paradigma en salud mental

La forma en que somos es, en gran parte, el resultado de lo que nos ha sucedido, nuestras experiencias en combinación con nuestra naturaleza (nuestros genes).

La neuroplasticidad surge como un nuevo paradigma para entender y tratar los problemas de salud mental. La neuroplasticidad es la capacidad del cerebro para ser modificado de manera significativa, biológicamente, por la experiencia.

El cerebro está formado por una red dinámica de alrededor de 86 mil millones de neuronas, lo que la convierte en la máquina más compleja del universo, y su capacidad para aprender y adaptarse es clara.

La neuroplasticidad incluye el aprendizaje y la adaptación y ello ocurre en niveles conscientes y no conscientes. El cerebro está formado estructuralmente y funcionalmente por experiencias de manera significativa. El cerebro es plástico en todo el desarrollo y así, en cada etapa de maduración, nuestras experiencias en el mundo tienen un impacto en nuestra trayectoria de desarrollo. La naturaleza asume que las experiencias de nuestro futuro serán similares a las experiencias de nuestro pasado. La neuroplasticidad nos muestra que nuestra biología es increíblemente compleja y esa complejidad se ve aumentada por nuestras interacciones con el mundo, nuestras experiencias en el medio ambiente, todo lo cual deja huellas biológicas desde el principio hasta el final de nuestras vidas.

La experiencia da forma a nuestros cerebros profundamente, desde el nivel del ADN hasta las conexiones entre las regiones de nuestros cerebros. Por encima de todo, la neuroplasticidad valida nuestras experiencias como influencias significativas y profundas en la carga genética que hemos recibido. La forma en que somos es, en gran parte, el resultado de lo que nos ha sucedido, nuestras experiencias en combinación con nuestra naturaleza (nuestros genes). Quizás ya lo intuyó Ramón y Cajal cuando dijo: *"Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro."*

Patología dual (trastorno del neurodesarrollo) versus trastornos inducidos por sustancias, (neurodegeneración).

La investigación ha puesto el énfasis sobre el efecto de las sustancias psicoactivas sobre el cerebro, creando la certeza que la patología dual es

causada por el efecto de estas sustancias, cuando se conoce que estas drogas adictivas no lo son en la mayoría de los sujetos.

Desde este paradigma clásico de las adicciones, que pone el foco en el objeto adictivo, se ha propuesto que las sustancias producen neuroadaptación o regulación de la plasticidad neuronal, al mismo tiempo que cambios moleculares que modifican la expresión genética, lo que conduce a un trastorno adictivo que podría así considerarse un efecto tóxico o neurodegenerativo.

Hay evidencias de que algunas sustancias producen estos efectos “neurodegenerativos”, pero lo que llamamos específicamente Patología Dual pertenecen probablemente a los trastornos del neurodesarrollo que comienzan muy pronto y cuyos diferentes fenotipos se expresan en diferentes estadios del ciclo de la vida, como la adicción o cualquier otro trastorno psíquico (Szerman et al, 2012).

La incorporación del juego patológico como adicción nos debe orientar a cambiar esta concepción del uso continuado de sustancias como modelo para una conducta adictiva.

Quizás estos nuevos “insights” nos deben hacer considerar a los trastornos inducidos, los menos, como alteraciones neuroadaptativas y a la patología dual, la mayoría, como un trastorno del neurodesarrollo.

Desde el punto de vista neurobiológico, se han propuesto en las últimas décadas diferentes teorías de las adicciones y el centro de atención se desplaza desde el paradigma clásico centrado en las “drogas” hacia un nuevo paradigma centrado en la “vulnerabilidad individual”. En esta vulnerabilidad individual destacan los aspectos psicobiológicos, que hacen que un sujeto tenga mayor o menos resiliencia.

Bases neurobiológicas de la Patología Dual

Conocemos hoy la implicación de sistemas neurobiológicos relacionados con las adicciones a sustancias y con otros trastornos mentales, en los cuales destacan el sistema opioide endógeno, el endocannabinoide, el colinérgico nicotínico, el dopaminérgico, el glutamatergico etc.

Una disfuncionalidad de estos sistemas y circuitos cerebrales podría generar que cuando el sujeto, por casualidad, encuentra una sustancia que modula estas deficiencias, desencadene la adicción. La visión de la Patología Dual desde el punto de vista de la neurobiología y la consideración de un déficit a estos niveles podría ayudar a desarrollar modelos de intervención más comprensivos que podrían optimizar la forma en la cual se previene y trata un trastorno complejo, multifactorial, probablemente un trastorno del neurodesarrollo como la Patología Dual.

A la hora de entender mejor este problema, en lo que se refiere a sus causas, a su origen, a cómo se conforma y desarrolla el trastorno, se han propuesto dos hipótesis principales que explican la comorbilidad:

- 1) La adicción y los otros trastornos psiquiátricos son expresiones sintomáticas distintas de anomalías neurobiológicas preexistentes similares.
- 2) La administración repetida de drogas, a través de mecanismos de neuroadaptación origina cambios neurobiológicos que tienen elementos comunes con las anomalías que median en ciertos trastornos psiquiátricos.

Como vemos en la imagen anterior, en un esquema clásico propuesto por Cecilio Alamo, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Alcalá de

Henares de Madrid, el efecto de las sustancias de abuso sobre el cerebro produce cambios neurobiológicos que incrementan la vulnerabilidad para desencadenar trastornos mentales (viñetas en azul). (Rubio G, et al., 2002). Las neuroadaptaciones (viñetas en rojo) en las vías cerebrales del estrés y la recompensa asociadas al estrés crónico, y no sólo la impulsividad como tanto se ha repetido, predisponen a una vulnerabilidad a ambos tipos de trastornos o a enmascarar dicha vulnerabilidad.



En los últimos años se han postulado los efectos neurobiológicos del estrés crónico como el puente de unión entre los TUS y las otras enfermedades mentales. Así las cosas, y de forma resumida, podríamos decir que para que se den estos problemas en una persona concreta, ésta tendría que tener una vulnerabilidad aumentada a ambos trastornos (déficits en la regulación afectiva o afrontamiento del estrés). Tendríamos entonces tres posibilidades.

Por una parte: Trastorno por Uso de Sustancias *primario* con signos y síntomas psiquiátricos secundarios; en segundo lugar, trastorno por uso de sustancias o adicción no química, *secundario* al trastorno mental (hipótesis de la automedicación) o por último, que hubiera *una interacción bidireccional entre ambos trastornos* (neurobiológica y psicológica). Esto supondría la coexistencia del trastorno psiquiátrico y del trastorno por uso de sustancias de origen independiente. No habría relación causa-efecto ni relación temporal entre ambos trastornos. Algunos autores los consideran los “*trastornos duales verdaderos*”. Actualmente, las hipótesis más sólidas, desde la perspectiva neurobiológica, que justifican la asociación de estos dos trastornos son dos;

- La hipótesis de la automedicación (Khantzian EJ 1985)
- El consumo de sustancias sería la causa o un factor predisponente para la aparición de enfermedad mental.

En el *primero de los casos*, se ha observado que muchos pacientes psiquiátricos utilizan las drogas para revertir los propios síntomas psíquicos patológicos. Por ejemplo, enfermos deprimidos utilizando sustancias estimulantes en un intento baldío de revertir su estado de ánimo negativo o una persona insomne que utiliza cannábicos para dormir o personas con trastornos de personalidad o trastornos por angustia que utilizan opiáceos para tranquilizarse. etc.

Por otra parte, también se han descrito situaciones en las que los enfermos psiquiátricos utilizan drogas para disminuir o eliminar determinados efectos indeseables de las medicaciones que se les prescriben. Un caso típico de ello sería la utilización de tabaco en grandes cantidades (la prevalencia de dependencia de nicotina es mucho mayor en los enfermos psiquiátricos que en la población general), para disminuir efectos de fármacos antipsicóticos, en la medida que la nicotina interfiere parcialmente el mecanismo de absorción de estos fármacos. También, muchos enfermos psiquiátricos utilizan las drogas para obtener una “mejora puntual” de su calidad de vida. Sería en definitiva la utilización de drogas como si fueran psicofármacos porque de una forma u otra, los enfermos creen obtener mejoría en su situación, bien sea mejorando sus síntomas, bien sea mejorando efectos desagradables de medicamentos o simplemente porque consumiéndolas se encuentran mejor en ese momento.

En el *segundo de los casos*, la sustancia es la causa o factor predisponente de la enfermedad mental y nos encontraríamos a su vez ante tres posibles situaciones: y vamos a hacerlo tomando como ejemplo, por ser de los más representativos, lo que ocurre en el caso de las psicosis, el tema que tratamos hoy.

- a) pacientes con una carga genética (genotipo) predisponente, que en presencia de la sustancia, de la droga, se manifestaría fenotípicamente, (el fenotipo es el conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio), como una psicosis;
- b) pacientes sin dicha carga genética en las que las sustancias per se pueden inducir psicosis, (por ejemplo las psicosis anfetamínicas o cocaínicas) y
- c) personas vulnerables que sometidas repetidamente a la sustancia, a la droga, pueden desarrollar una psicosis por un fenómeno de sensibilización progresiva.

Existe una disposicionalidad, biológica, genética en todas las personas para desarrollar con mayor probabilidad una u otra enfermedad, física o psíquica, pero también existe una vulnerabilidad psicológica, más evidente en unas personas que en otras. ¿Pero cómo sabemos, si una persona es más o menos vulnerable y si lo es desde el punto de vista biológico o psicológico? A través de estudios genéticos y estudio de antecedentes personales y familiares de determinadas enfermedades y estableciendo la existencia de antecedentes de hechos traumáticos previos en la psicobiografía del paciente de que se trate. Hechos del tipo de victimización en la infancia, otros traumas pasados, alto neuroticismo, baja resistencia al estrés, consumo de drogas, trastornos psiquiátricos anteriores, trastornos de personalidad previos, falta de apoyo familiar, falta de apoyo social, etc. Sabemos que la Patología Dual representa expresiones fenotípicas de anormalidades neurobiológicas premórbidas comunes. (Ito CH., 2002). En un futuro no lejano esperamos que datos

procedentes de la genética y la neurociencia clínica permitan habilitar biomarcadores como por ejemplo el factor de vulnerabilidad.

Durante años el debate científico ha estado centrado en conocer la cronología de la relación adicción y otro trastorno mental. Las evidencias científicas no han respaldado que los trastornos psíquicos sean consecuencia del abuso de sustancias, sino al contrario, muestran que la mayoría de los diferentes trastornos psíquicos preceden al uso de drogas, (Frischer et al, 2005). Los estudios clínicos y epidemiológicos han documentado la altísima prevalencia del uso de alcohol y otras drogas en sujetos diagnosticados en el espectro de la esquizofrenia, (Roncero et al, 2011). También han puesto de manifiesto el uso compulsivo de sustancias por parte de sujetos con trastornos psíquicos graves, sustancias que tienen un correlato con sistemas endógenos como el opioide (Spreckelmeyer et al, 2011), endocannabinanoide, (Müller-Vahl et al, 2008) y colinérgico-nicotínico (Allen et al, 2011), todas ellas probablemente involucradas o implicadas en las bases biológicas de trastornos del espectro de la esquizofrenia.

La Patología Dual ha demostrado tener consecuencias graves en el curso y tratamiento de la enfermedad, pero hasta ahora no se disponían de evidencias de la relación temporal entre dimensiones sintomáticas y uso de sustancias en la esquizofrenia y otros trastornos asociados. Diversas investigaciones se han centrado en probar la causalidad de esta asociación, por la cual el uso de sustancias podría incrementar el riesgo de psicosis o que las drogas se consumen como un medio de aliviar estados o síntomas emocionales negativos. Sin embargo, un obstáculo fundamental para examinar ambas hipótesis se centra en que las sustancias psicoactivas tienen efectos limitados en el tiempo en relación con la fluctuación de los síntomas psicóticos, como realmente ocurre en la vida real. Swendsen J, Ben-Zev D, Granholm E, publicaron en 2011 un artículo muy interesante en el que destaca la importancia del tema de la comorbilidad y de la relación cronológica, ¿causa-efecto? de sustancias psicoactivas y síntomas de estado en la esquizofrenia. Estos autores trataron de poner en evidencia cuál es el orden de desencadenamiento de estos síntomas. Contactaron sujetos viviendo en la comunidad, diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y para la investigación clínica, utilizaron una entrevista electrónica, en diferentes contextos de la vida cotidiana, durante una semana. El análisis demostró que tanto la tristeza como los síntomas psicóticos experimentados en algún momento del día, aumentaron el riesgo del uso de sustancias en las horas siguientes. En cambio, el uso de drogas psicoactivas fue asociado con el desencadenante posterior de síntomas psicóticos y ansiedad. Estudios como este nos permiten comprender los síntomas de Patología Dual, en el contexto de la vida real y no disociados como en estudios previos. Así vemos que tristeza y psicosis tienden a provocar el uso de drogas y que ansiedad basal es un factor de riesgo para el uso continuado de alcohol. También la hipótesis de la automedicación juega un papel importante, así como la bidireccionalidad de la relación entre cannabis y psicosis.

Desregulación psicológica y desorganización de la sustancia blanca cerebral en adolescentes

Actualmente, uno de los temas más preocupantes para la Salud Pública es la relación en nuestros jóvenes, entre el consumo de sustancias y/o Patología Dual. Hay trabajos que hacen referencia a la *desregulación psicológica*, concepto que explicaremos más adelante y a la *desorganización de la Sustancia Blanca cerebral* en los adolescentes que presentan trastorno por uso de sustancias (TUS), (Clark, D.B. 2011, et al.). En este trabajo, es impresionante ver cómo avanzan las técnicas de neuroimagen, mostrándonos la aplicación del Diffusion Tensor Imaging (DTI), (Tamminga, C. 2011). Esta técnica de neuroimagen, basada en la resonancia magnética, permite ver el sentido de las fibras de axones de la materia blanca cerebral permitiendo así la producción de un mapa de conexiones o conectoma. La materia blanca está compuesta por fibras de millones de axones que conectan las distintas partes del cerebro. Dado que el nivel de conectividad es uno de los grandes desconocidos del cerebro, el conectoma es un paso vital para conocer su estructura y comportamiento. Los conceptos clave de esta línea de investigación, son los dos siguientes

La Desregulación psicológica, término que hace referencia a las deficiencias en la función cognitiva, la inhibición conductual y la regulación emocional, constituye una característica sinónima de la función ejecutiva, ampliamente definida y de la desregulación neuroconductual. Algunos trastornos mentales, incluyendo el trastorno disruptivo de la conducta y la depresión mayor, se piensan que pueden ser una manifestación clínica de esta desregulación psicológica. El trastorno depresivo y el trastorno disruptivo de conducta tienden a agruparse en adolescentes con TUS, siendo una Patología Dual prevalente en esta población. Los constructos dimensionales que representan problemas de conducta, problemas de atención y estado de ánimo proporcionan representaciones válidas psicométricamente de la desregulación psicológica que muestran los adolescentes con TUS. Los resultados de estas escalas en los jóvenes con TUS han mostrado resultados significativos en comparación con la población adolescente de referencia.

Las alteraciones en la Sustancia Blanca cerebral.

De acuerdo con el modelo de inmadurez en el neurodesarrollo, el fenotipo de la desregulación psicológica refleja retrasos o déficits en la neuromaduración que precede y contribuye al TUS. La corteza prefrontal juega un importante papel en la regulación psicológica durante la adolescencia y su interacción con otras zonas, funcionalmente especializadas, de la Sustancia Blanca es básica en la integración de las funciones cerebrales. Los tractos de la sustancia blanca que se proyectan a la corteza prefrontal se continúan desarrollando durante la adolescencia. La corteza prefrontal está conectada con la zona parietal por los fascículos longitudinales superiores para formar la zona frontoparietal de trabajo. La maduración de esta zona frontoparietal se ha considerado muy importante para una óptima regulación psicológica. La inmadurez de esta zona durante la adolescencia puede contribuir a la desinhibición y las conductas de alto riesgo incluyendo el TUS.

Pues bien, en anteriores estudios no se había estudiado la desregulación psicológica en relación con la desorganización de la sustancia

blanca en las áreas cerebrales de interés en TUS. La novedad que presenta este trabajo es la relación que busca establecer entre estos dos conceptos en los jóvenes que presentan Trastorno por Uso de Sustancias. Existe una base estructural común tanto para el consumo de sustancias como para la desregulación psicológica en forma de trastornos depresivos, disruptivos, etc. disponiendo de fundamentos que avalan una base estructural cerebral común para lo que consideramos patología dual. Un dato más que avala la consideración de la enfermedad mental como enfermedad cerebral relacionada con trastornos del neurodesarrollo.

De acuerdo con los modelos de los efectos de las sustancias, el TUS altera la Sustancia Blanca. Se han documentado pérdidas de volumen en adultos con TUS y también volúmenes menores en la corteza prefrontal en adolescentes con TUS. En cualquier caso, los volúmenes de las regiones cerebrales no han mostrado una relación consistente con la desregulación psicológica y uso de sustancias. Comparada con el volumen de la Sustancia Blanca, la microestructura de esta sustancia blanca, determinada por imagen de difusión, puede tener más sensibilidad para detectar los efectos del TUS.

Los adolescentes con TUS, comparados con los controles, mostraron una desorganización de la sustancia blanca prefrontal y parietal. Como los grupos de TUS y controles no mostraron resultados estadísticamente significativos en el volumen de la Sustancia Blanca de las áreas cerebrales de interés, estos resultados vienen a corroborar los estudios previos, sugiriendo que los índices obtenidos mediante DTI (Diffusion Tensor Imaging (DTI) cuantifica la difusión del agua en la Sustancia Blanca, lo cual refleja la organización axonal, así como también el calibre axonal de las fibras de mielina nos reportan indicadores más sensibles de los efectos cerebrales del uso de sustancias. De forma consistente con el modelo de la inmadurez del neurodesarrollo, los resultados obtenidos pueden ser interpretados como indicadores de la inmadurez de la sustancia blanca de la corteza prefrontal y parietal y predictores de la desregulación psicológica, la cual, a su vez, puede predecir los síntomas relacionados con el consumo de cannabis. Esto nos permite predecir en base a la fase del neurodesarrollo el potencial riesgo que va a suponer el consumo de sustancias para el desarrollo de una patología dual.

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

En resumen, este trabajo viene a avalar con una rigurosa investigación lo que todos los profesionales sabemos o intuimos de una manera u otra. Que los adolescentes que consumen drogas, presentan además otros trastornos asociados o Patología Dual, además de alteraciones conductuales, cognitivas y afectivas. Y además evidencia el daño cerebral que estas sustancias generan en los cerebros aún en desarrollo, estableciéndose una retroalimentación entre

este consumo, las alteraciones estructurales cerebrales y otros trastornos mentales, lo que conocemos como patología dual.

En la misma línea de pensamiento, sabemos que los factores genéticos están fuertemente implicados en la susceptibilidad para desarrollar síndromes de externalización como el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH), el trastorno de oposición desafiante, el trastorno de conducta y el trastorno por uso de sustancias (TUS). Las variantes en el gen ADGRL3 (LPHN3) predisponen al TDAH y predicen la gravedad del TDAH, la comorbilidad de los comportamientos disruptivos, el resultado a largo plazo y la respuesta al tratamiento. En un estudio, (Arcos-Burgos M, et al., 2019), investigan si las variantes dentro de ADGRL3 están asociadas con TUS, un trastorno que con frecuencia es comórbido con TDAH. Utilizando muestras familiares, de casos y controles y longitudinales de regiones dispares del mundo (n = 2698), ensayaron predecir la susceptibilidad a TUS. Sus resultados indican que TUS puede predecirse de manera eficiente y sólida en los participantes con TDAH. Los modelos genéticos utilizados se mantuvieron altamente eficientes para predecir el TUS en una gran muestra de individuos con TUS grave de una institución psiquiátrica que no se determinaron en base al diagnóstico de TDAH, identificando así ADGRL3 como un gen de riesgo para TUS. Ello constituye un nuevo enfoque metodológico que ofrece nuevos conocimientos sobre interacciones predictivas de orden superior y ofrece una oportunidad única para la aplicación traslacional en la evaluación clínica de pacientes con alto riesgo de TUS.

Cambios neurobiológicos específicos asociados con el consumo de cannabis en humanos.

El consumo de cannabis, en especial en la adolescencia, incrementa el riesgo de padecer esquizofrenia (Arseneault L, et al. 2002). Con un aumento reciente en las tasas de trastorno por consumo de cannabis y una disminución en el riesgo percibido de consumo de cannabis, resulta necesario evaluar el potencial adictivo del cannabis. En una reciente revisión (Zehra A et al. 2018), se evaluó el consumo de cannabis a través del modelo neurobiológico de adicción propuesto por Koob y Volkow, (2016). El modelo propone que el abuso repetido de sustancias impulsa cambios neurobiológicos en el cerebro que se pueden separar en tres etapas distintas, cada una de las cuales perpetúa el ciclo de adicción. Revisaron investigaciones previas sobre los efectos agudos y a largo plazo del consumo de cannabis en el cerebro y el comportamiento, y encontraron que el marco de adicción en tres etapas se aplica al consumo de cannabis de manera similar a otras drogas de abuso, aunque con algunas pequeñas diferencias. Estos hallazgos resaltan la urgente necesidad de llevar a cabo una investigación que aclare los cambios neurobiológicos específicos asociados con el consumo de cannabis en humanos.

Tanto extractos de cannabis como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) pueden desencadenar síntomas psicóticos y empeorar los síntomas en pacientes con esquizofrenia (Hall W, et al., 2009; Foti DJ et al., 2010). Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos moleculares que subyacen a esta relación. Existe evidencia científica que demuestra que los receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}) están relacionados con los mecanismos moleculares responsables de los síntomas psicóticos. Este receptor es diana de fármacos

antipsicóticos de segunda generación, como la clozapina o la risperidona. Ligandos endógenos de los receptores 5-HT_{2A}R, como la serotonina, activan la vía de señalización canónica de estos a través de las proteínas Gαq/11. Sin embargo, drogas alucinógenas, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), se unen a este mismo receptor activando, además de esta vía, la vía de señalización de las proteínas inhibitorias Gαi/o. Este mecanismo de señalización diferencial se conoce como agonismo sesgado o, en inglés, “biased agonism” y, en el caso de los receptores 5-HT_{2A}R, parece ser el responsable de los efectos únicos de los alucinógenos (González-Maeso J, et al., 2007). Por otro lado, se han descrito alteraciones en estos receptores en corteza de cerebro humano postmortem, así como polimorfismos en el gen que codifica para este receptor en sujetos con esquizofrenia (Muguruza C, et al., 2013; Abdolmaleky HM, et al., 2011).

Considerando estos hallazgos, nos merece especial atención un reciente trabajo (Ibarra-Lecue I, et al., 2018) llevado a cabo por investigadores de nuestro grupo CIBERSAM, encabezado por el profesor Javier Meana en el que se demuestra por vez primera, un mecanismo molecular plausible que explicaría la relación que existe entre el consumo habitual de cannabis y el aumento de riesgo de desarrollar psicosis o esquizofrenia. En este estudio se investigó el efecto del THC crónico en la expresión y funcionalidad de los receptores 5-HT_{2A}R corticales. Para ello se realizó un tratamiento crónico con THC, a una dosis diaria de 10 mg/kg i.p. durante 30 días, en ratones jóvenes (21 días de edad postnatal). Posteriormente, 5 días después del último tratamiento, se realizaron experimentos para evaluar síntomas “psicosis-like” (prueba comportamental de inhibición prepulso (PPI)). Por último, se sacrificaron los animales, se extrajeron las cortezas cerebrales y, tras su procesamiento, se realizaron experimentos in vitro para evaluar la funcionalidad de los receptores 5HT_{2A}. Los resultados principales de este estudio fueron que el tratamiento crónico con THC 1) Disminuye el porcentaje de inhibición prepulso inducido por la activación de 5HT_{2A}; 2) No altera de manera significativa la expresión ni la densidad de los receptores 5HT_{2A} corticales; 3) Altera el acople funcional de los 5HT_{2A} en la corteza, aumentando la señalización de estos concretamente hacia vías inhibitorias. Por último, con el objetivo de ahondar en el mecanismo a través del cual el THC altera la funcionalidad de los receptores 5HT_{2A}, se decidió evaluar la implicación de la vía de señalización Akt/mTOR en las observaciones anteriormente expuestas. Alteraciones en la kinasa Akt se han relacionado con el riesgo de padecer psicosis en consumidores habituales de cannabis (Di Forti M et al., 2012). Además, esta vía media diversas funciones relacionadas con procesos de plasticidad sináptica y arborización dendrítica (Grider MH et al., 2009), y se ha demostrado estar implicada en ciertos efectos del THC en el cerebro (Puighermanal E, et al., 2013). Con este objetivo, se realizaron los mismos experimentos en una segunda partida de animales, con un tratamiento de idénticas características, añadiendo un tratamiento con rapamicina, a una dosis diaria de 5mg/kg i.p., en régimen de días alternos, de manera concomitante al tratamiento crónico de THC. Los experimentos llevados a cabo en estos animales demostraron que: 1) el tratamiento crónico con THC produce una 3 hiperactivación de la vía Akt/mTOR; 2) el bloqueo de esta vía previene los efectos tanto comportamentales como de modificación en la funcionalidad de

los receptores 5HT2A provocados por el THC. Las conclusiones de este trabajo son que la exposición crónica a THC, a través de la hiperactivación de la vía de señalización Akt/mTOR, provoca una conformación proalucinógena de los receptores 5HT2A, aumentando la señalización de estos a través de las vías Gai/o, lo que podría explicar la relación que existe entre el consumo habitual de cannabis y el aumento de riesgo de desarrollar psicosis o esquizofrenia.

Efectos gratificantes de las drogas de abuso, el desarrollo de incentivos y el desarrollo de hábitos de búsqueda de drogas

La adicción a las drogas representa una desregulación de los circuitos de motivación que es causada por una combinación de aumento exagerado de incentivos y formación de hábitos, déficit de recompensa y exceso de estrés y una función ejecutiva comprometida en tres etapas. Los efectos gratificantes de las drogas de abuso, el desarrollo de incentivos y el desarrollo de hábitos de búsqueda de drogas en la etapa de atracones-intoxicaciones, implican cambios en la dopamina y los péptidos opioides en los ganglios basales. Los aumentos en los estados emocionales negativos y las respuestas disfóricas y similares al estrés en la etapa de abstinencia-afecto negativo, implican disminuciones en la función dopaminérgica del sistema de recompensa y el aumento de neurotransmisores de estrés cerebral, como el factor liberador de corticotropina y la dinorfina. Es el neurocircuito de la amígdala extendida. El deseo y los déficits en la función ejecutiva, en la llamada etapa de preocupación-anticipación, implican la desregulación de las proyecciones aferentes clave desde la corteza prefrontal y la ínsula, incluido el glutamato, hasta los ganglios basales y la amígdala extendida. Los estudios genéticos moleculares han identificado factores de transducción y transcripción que actúan en el neurocircuito asociado con el desarrollo y mantenimiento de la adicción que podrían mediar la vulnerabilidad inicial, el mantenimiento y la recaída asociados con la adicción. (Koob GF, Volkow ND., 2016)

DIAGNOSTICO EN PATOLOGIA DUAL

¿Por qué se diagnostica patología dual mucho más que antes? Pues por varias razones. Cada vez hay mayores conocimientos científicos y mejores instrumentos de diagnóstico y tratamiento, mayor concienciación y conocimiento de los profesionales y mayor accesibilidad a los recursos específicos para ello. Además, se consumen sustancias con perfil más psicopatógeno (más consumo de estimulantes y psicodislépticos), sustancias que son capaces de producir más trastornos psiquiátricos “per se”. Están en marcha “*programas de reducción de daños*” (como metadona para los heroinómanos), que alargan la vida de los consumidores, por lo que quedan más expuestos a lo largo del tiempo a presentar trastornos psiquiátricos. Otro factor, no menos importante, es que se consume en edades más tempranas.

El debate sobre la Patología Dual recae en un contexto más amplio de la psiquiatría en general: el debate sobre la comorbilidad de diferentes categorías diagnósticas. En estos últimos años, como señala Nestor Szerman, (Szerman, N., et al., 2011) se han formulado serias críticas a nuestros sistemas clasificatorios basadas en los problemas de solapamientos de diagnósticos, la falta de claros límites entre normalidad y patología, la poca estabilidad de los

diagnósticos, y el más grave que hace referencia a que los hallazgos desde las neurociencias no parecen alinearse con la nosografía neo-krepeliniana.

Los estudios publicados no permiten incorporar la heterogeneidad dentro de las categorías diagnósticas (síntomas subumbrales) o fuera (comorbilidad), como es el caso de la Patología Dual. Realizar un diagnóstico compartido (en este caso Patología Dual) con las más recientes categorías diagnósticas constituye a la vez un problema y un reto en el campo de los trastornos mentales. ¿Hacia dónde vamos? La actual nosología psiquiátrica es heterogénea, y en proceso de cambios y unos de los cambios trascendentes es la consideración de los trastornos mentales como enfermedades cerebrales, incluyendo a las conductas adictivas tanto a sustancias como a otros comportamientos (Juego Patológico) aunque hasta hace muy poco la aproximación psicológica y su interacción con el entorno, era la única forma de explicarlas.

Barreras que han dificultado el reconocimiento de la Patología Dual

- La falta de identificación de la adicción como enfermedad mental.
- Las dificultades de los sistemas diagnósticos para valorar la comorbilidad, tanto con otros trastornos mentales como los trastornos clínicos subumbrales, impidiendo diagnosticar patología dual.
- La existencia en la mayoría de los países de dos redes, adicciones y salud mental, para tratar a un único enfermo.
- La creencia que las “drogas de abuso” secuestran el Sistema de Recompensa Cerebral impidiendo las respuestas a las recompensas naturales como comida, sexo, etc.
- La creencia que los “otros” trastornos psíquicos son consecuencia de uso de sustancias.
- El rechazo a aceptar que ciertos trastornos psiquiátricos, principalmente aquellos que comienzan en la infancia y adolescencia predisponen a trastornos adictivos.
- La creencia que el efecto de una sustancia es la misma en un individuo saludable que en aquellos que sufren trastornos mentales.
- La dificultad en distinguir uso, abuso y dependencia en las adicciones
- La exclusión de los trastornos de personalidad, con sólidos fundamentos neurobiológicos cuando se considera la patología dual.
- La creencia que conductas compulsivas persistentes y mal adaptadas, como el Juego Patológico no constituyen conductas adictivas.

- La práctica de diagnósticos transversales (adicción o el otro trastorno psíquico sin considerar un diagnóstico longitudinal,
- Barreras morales que impiden considerar a las sustancias psicoactivas como psicofármacos.

Elaboración de Diagnóstico

El diagnóstico de la situación clínica que representa la patología dual debe hacerse con las actuales y vigentes categorías diagnósticas, y para ello deberemos ser rigurosos y revisar los tres componentes esenciales de todo diagnóstico:

1. *El fenotipo*, o sea la presentación de la enfermedad en la naturaleza. Sabemos que patología dual es prevalente y se relaciona con el neurodesarrollo. También que está relacionado con interacciones genéticas-medioambientales que actúan como factor de riesgo.
2. *La validez del diagnóstico*: siguiendo, como debemos hacerlo, a las actuales categorías diagnósticas, nos encontramos con un diagnóstico de patología dual sindrómico e inespecífico.
3. Respecto a la *utilidad del diagnóstico* de patología dual, que consiste en identificar necesidades clínicas susceptibles de acción terapéutica, encontramos entonces sí, el enorme valor de este diagnóstico, ya que un diagnóstico es útil si informa algo sobre la persona que lo recibe, tiene un valor psicoeducativo y psicopedagógico, orienta una particular aproximación terapéutica al mismo, predice el curso evolutivo y establece un pronóstico, datos todos ellos que cuentan con una creciente y cada día más sólida investigación clínica y empírica.

El diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del trastorno psicótico inducido requiere tres ítems:

- a) la confirmación de que se ha consumido una sustancia
- b) la valoración de que los síntomas psicóticos van más allá de lo que cabría esperar de una intoxicación no complicada o de la abstinencia de la sustancia
- c) indicios de que la sustancia es la causa fisiológica directa de los síntomas psicóticos

Llegar a la conclusión de que las ideas delirantes y alucinaciones son el resultado del consumo de una sustancia parece relativamente simple. Sin embargo, en la práctica clínica las cosas no son tan fáciles, siendo en ocasiones difícil determinar qué fue primero si el uso de sustancias o el trastorno psiquiátrico. Hasta ahora la determinación de tóxicos en orina podía ayudar a aclarar el diagnóstico; sin embargo, en los últimos tiempos el policonsumo de sustancias así como la dificultad de determinación de restos en orina de ciertas drogas de recreo y el mantenimiento de los síntomas psicóticos tras la desaparición de la sustancia y por tanto de sus efectos directos, complican mucho más este diagnóstico.

Así mismo este diagnóstico es difícil cuando persisten los síntomas psicóticos, ya que muchos pacientes esquizofrénicos tienen un inicio temprano de los síntomas y un curso continuo, y suelen utilizar sustancias de forma notablemente persistente, lo que hace difícil determinar si los síntomas psicóticos son debido al uso de sustancias o a la esquizofrenia.

Tampoco suele estar demasiado claro hasta que nivel una sustancia puede haber desencadenado un episodio psicótico en alguien vulnerable, especialmente en los casos de consumo de LSD y cannabis.

La diferenciación clave para el diagnóstico diferencial de abstinencia o intoxicación con psicosis inducidas estriba en el mantenimiento del “juicio de realidad”, es decir, en la percepción del paciente de que las alucinaciones están producidas por la sustancia y no son representación de una realidad externa. Cuando estos síntomas aparecen sin juicio de realidad intacto el diagnóstico será de trastorno psicótico inducido por sustancias.

La conjunción de trastornos psiquiátricos con el consumo de drogas y la situación inversa, produce cuadros clínicos abigarrados, de muy difícil diagnóstico inicial si no se disponen de métodos analíticos de despistaje de drogas y en ocasiones aun disponiendo de ellos. Fíjense en el cuadro que sigue a continuación e imaginen ustedes un cuadro clínico diferente en cada casilla. La persona deprimida que consume alcohol presentará síntomas diferentes a la persona deprimida que consume cocaína o fuma cannabis. De la misma manera un enfermo alcohólico presentará diferentes síntomas si está deprimido, si está eufórico o si finalmente desencadena una psicosis delirante o un cuadro demencial. Si además describimos los cuadros que pueden presentar los policonsumidores de drogas (alcohol, tabaco, cannabis y estimulantes, por ejemplo) y que padecen una psicosis, la situación se hace compleja para el clínico y nos faltarían centenares de casillas en el cuadro. En su día, tuvimos la oportunidad de observar cuadros psicóticos producidos también por éxtasis (Jiménez-Lerma JM, et al., 2002).

Crucen ustedes todas las variables posibles, enlacen casillas, y verán que tendremos que identificar más de cien cuadros clínicos diferentes. Bien, pues en este campo nos movemos. En un territorio complejo que requiere mucha formación, experiencia y conocimiento. (Tabla 1).

PATOLOGIA DUAL: Patoplastia compleja										
PSICOSIS										
DEPRESION										
ANSIEDAD										
T. SOMATOFORMOS										
T. FACTICIO										
T. DISOCIATIVO										
T. SEXUAL										
T. ALIMENTARIO										
T. ADAPTATIVO										
T. PERSONALIDAD										
T. C. IMPULSOS										
	ALCOHOL	OPIACEOS	COCAINA	ANFETAMINAS	ALUCINOGENOS	NICOTINA	XANTINAS	CANNABIS	INHALANTES	MISCELANEA

(M,Casas, 2001)

Tabla 1

Tendencias diagnósticas actuales en lo que se refiere a la patología dual

En términos generales, podemos afirmar que las tendencias diagnósticas actuales en lo que se refiere a la patología dual en nuestro país son la presencia de trastornos del humor y ansiedad asociados al consumo de alcohol, los trastornos de personalidad asociados al consumo de cocaína y que en el 70% de pacientes diagnosticados de esquizofrenia encontramos algún tipo de trastorno por uso de sustancias, con especial frecuencia de cocaína, alcohol y heroína. El perfil habitual de estos pacientes es: menor de edad, sexo masculino, nivel educativo bajo, se asocia con edad de inicio más precoz en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, con especial referencia a los consumidores juveniles de cannabis.

LA CLINICA PSICÓTICA EN PATOLOGIA DUAL

La naturaleza de la relación entre los trastornos psiquiátricos y los trastornos por consumo de sustancias es compleja y puede variar dependiendo de cada trastorno en particular. En general, estos trastornos duales son reflejo de al menos cuatro posibilidades:

- 1) Las distintas combinaciones de trastornos por uso de sustancias (TUS) y otros trastornos psiquiátricos pueden representar dos o más condiciones independientes, con sus respectivos cursos clínicos y necesidades de tratamiento. Esta combinación puede ocurrir por “casualidad” o como consecuencia de compartir los mismos factores predisponentes (ej. estrés, personalidad, factores ambientales en la infancia, vulnerabilidades genéticas, alteraciones neurobiológicas).
- 2) El primer trastorno puede influir en el desarrollo de un segundo trastorno, de forma que éste siga un curso independiente. Así el consumo de drogas puede precipitar una predisposición a psicosis (por ejemplo, el consumo de cannabis como factor precipitante para un trastorno esquizofrénico) o causar un cambio fisiológico permanente que origine un trastorno permanente (por ejemplo, el consumo de estimulantes puede originar depresión o psicosis). Viceversa, durante la enfermedad psiquiátrica se puede desencadenar una conducta de consumo que derive en un TUS que evolucione de forma independiente (por ejemplo, el consumo de alcohol en episodios maníacos, puede derivar en un alcoholismo independiente). En este caso también ambos trastornos deberán tratarse adecuadamente y durante tanto tiempo como se requiera.
- 3) El consumo de sustancias puede paliar la sintomatología psiquiátrica de un trastorno que no es diagnosticado o tratado convenientemente. En este caso el tratamiento adecuado de la enfermedad psiquiátrica podría hacer desaparecer el TUS.
- 4) Algunos síndromes pueden ser cuadros psiquiátricos temporales, como psicosis parecidas a esquizofrenia, como consecuencia de intoxicaciones con tipos específicos de sustancias (por ejemplo, psicosis en intoxicaciones por estimulantes) o abstinencia (por ejemplo, depresión en la abstinencia de estimulantes).

Tras muchos años asistiendo pacientes consumidores compulsivos de drogas, fuimos perfilando nuestras opiniones en algunos trabajos, (Landabaso

M y Gutiérrez M. 2004) que sintetizaron experiencias anteriores. Si tenemos en cuenta los trastornos implicados en la patología dual, conceptualizados como enfermedades del neurodesarrollo, hay que considerar la adolescencia como el período en el que aparecen las primeras manifestaciones de enfermedad mental. Este período evolutivo se caracteriza desde un punto de vista neurobiológico por un cerebro en el cual el cortex prefrontal aún no ha completado su maduración y el impacto de drogas de abuso tiene una importancia mucho mayor.

Primeros Episodios Psicóticos (PEP)

El consumo de sustancias psicoactivas es muy elevado en sujetos que presentan un primer episodio psicótico, y es superior al observado en la población general. El cannabis es, indiscutiblemente, la sustancia más utilizada por este tipo de pacientes. Su consumo aumenta, en sujetos vulnerables, el riesgo relativo de presentar un episodio psicótico, a través de un mecanismo de interacción gen-ambiente. Existe una fuerte relación entre consumo de cannabis y la aparición precoz de psicosis lo que confirma la peligrosidad del consumo de cannabis en jóvenes, (González- Pinto A et al., 2008). Este aumento del riesgo es dosis dependiente (a mayor consumo de cannabis, mayor es el riesgo de psicosis). Los sujetos con un PEP (Primer Episodio Psicótico) que consumen cannabis presentan además un debut más temprano de la enfermedad y una peor adherencia al tratamiento, lo que se traduce en una evolución más tórpida del trastorno y un peor pronóstico. Sin embargo, si se realiza un abordaje adecuado y se consigue que abandonen el consumo, el pronóstico mejora notablemente, siendo mejor incluso que en sujetos no consumidores. (González-Pinto A, 2009)

Las alteraciones del sistema endocannabinoide (ECS) pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. El consumo de cannabis es uno de los factores ambientales más repetidamente relacionados con un aumento del riesgo de desarrollar un episodio psicótico, mientras que su uso modifica la función normal de ECS. En un estudio multicéntrico español del CIBERSAM, nos propusimos examinar la interacción gen-ambiente (GxE) entre 15 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) relacionados con el ECS y el uso de cannabis en una cohorte de 321 pacientes con un primer episodio de psicosis (PEP) y 241 controles sanos. Encontramos que el polimorfismo genético de la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) rs2295633 SNP se asoció con un mayor riesgo de presentar una PEP en sujetos con consumo importante de cannabis, pero no en sujetos sin antecedentes de consumo de cannabis. La probabilidad de presentar un PEP fue diez veces mayor (OR: 10.69) en los consumidores de cannabis que eran portadores homocigotos del alelo T del FAAH rs2295633 SNP, en comparación con los usuarios de cannabis sin este genotipo. También encontramos que una mayor proporción de portadores TT del FAAH rs2295633 SNP con un historial positivo de consumo de cannabis fue tratada con antipsicóticos de alta potencia. Este estudio ha identificado una interacción gen-ambiente entre un polimorfismo genético del ECS y el consumo de cannabis involucrado en el riesgo de presentar una PEP. Aunque estos datos preliminares deberían replicarse con muestras independientes, nuestros

resultados resaltan la importancia de los efectos pro-psicóticos del consumo exógeno de cannabis sobre el SCE en ciertos sujetos, (Bioque M. et al., 2019) Dada la influencia que el consumo de sustancias puede tener en la evolución y el pronóstico de los primeros episodios psicóticos, es importante profundizar en su estudio para conocer el alcance de esta asociación y para diseñar estrategias de prevención que permitan minimizar el riesgo de aparición del cuadro psicótico y mejorar su pronóstico en caso de que aparezca.

Esquizofrenia en Patología Dual

La probabilidad de TUS en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se asocia con los mismos factores que en la población general: joven, sexo masculino, desempleo, bajo nivel de educación, historia de personalidad antisocial, trastornos de conducta y problemas familiares. Los TUS son también más frecuentes entre los pacientes con psicosis en los servicios de urgencias y unidades de hospitalización. (Gutierrez-Fraile M, et al. 2002).

Tanto la clínica como el tratamiento de los trastornos psicóticos en patología dual constituyen un reto diagnóstico y terapéutico; siendo en ocasiones difícil averiguar si el trastorno psicótico se inicia antes, durante o después del trastorno por abuso de sustancias o si este último se inicia antes, durante o después del trastorno psicótico.

En cualquier caso, en lo que sí parecen estar de acuerdo la mayoría de los autores es que el tratamiento debe iniciarse, aun sin saber si se trata de una intoxicación/abstinencia con síntomas productivos, una psicosis inducida o bien un trastorno psicótico independiente en un paciente con Trastorno por uso de sustancias (TUS). Si bien es cierto que tanto la clínica como el tratamiento tienen aspectos bastante similares en ambos casos, existen diferencias en cuanto a la evolución, con un pronóstico más favorable, a priori, en el caso de los trastornos inducidos, hecho que puede permitir al clínico la elección de unos recursos terapéuticos más adecuados a la evolución de cada paciente.

Lo más aceptado es que el consumo de cannabis puede precipitar cuadros psicóticos agudos e incrementar el riesgo de esquizofrenia crónica en personas vulnerables; exacerbando generalmente la sintomatología.

Tabla 2. Cannabis y salud mental.

McKay & Tennant (2000)	Precipita el inicio o recaída de esquizofrenia en predispuestos y exacerba los síntomas.
Hall & Degenhardt (2000)	
Andreasson et al. (1987)	Incrementado seis veces el riesgo de EQ en grandes consumidores adolescentes.
Zammit et al. (5)	
Bovasso (1969)	Cuatro veces más frecuentes síntomas depresivos en consumidores de cannabis.
Rey (2001)	Asociación entre uso de cannabis y depresión.
Van Os J. et al (2002)	Fuerte asociación entre cannabis y psicosis.
Arsenault et al (2002)	Aquellos que usaron cannabis a los 15 años fué 4 veces más probable tener t. esquizofreniforme a los 26 años. No asociación con t. depresivos.

Si bien algunos estudios muestran que el uso de marihuana durante la adolescencia incrementa el riesgo de esquizofrenia, establecer una causalidad directa del cannabis en la esquizofrenia es difícil. La baja incidencia de la esquizofrenia, el hecho de que la mayoría de los pacientes adictos consuma otras sustancias además del cannabis y el hecho que los síntomas prodrómicos podrían ser previos al consumo de cannabis crean problemas metodológicos y explica la ausencia de evidencias claras. La intoxicación aguda y crónica, así como el síndrome de abstinencia agudo y prolongado provocan cuadros muy similares a diversos trastornos psiquiátricos. El consumo de cocaína, anfetaminas o alcohol aumenta hasta 7 veces el riesgo de presentar sintomatología psicótica. Su consumo es un factor de riesgo más a la génesis de la esquizofrenia.

En relación a las psicosis inducidas por estimulantes se ha descrito que:

- 1) las psicosis inducidas por estimulantes deberán ser progresivas y requerir un largo periodo de abuso
- 2) las psicosis inducidas pueden desencadenarse con dosis más bajas en abusadores crónicos
- 3) puede producirse una recaída tras largos periodos de abstinencia, (Arsenault L, et al., 2002) indicando una sensibilización o neuroadaptación a estas sustancias estimulantes que podía ampliarse a otras sustancias. (Kalivas PW, et al., 2000)

También se ha descrito un cambio en la expresión génica relacionada con la neuroplasticidad inducida por las anfetaminas y la fenciclidina que podrían explicar, junto con lo anteriormente descrito, las manifestaciones mantenidas después de la desaparición de la sustancia y de sus efectos directos. (Ujike H. et al., 2002).

Sabemos, por otra parte, que muchos pacientes con consumo de sustancias no se benefician de un diagnóstico adecuado del trastorno psiquiátrico asociado, lo que impide una adecuada comprensión conjunta de su totalidad y por tanto de un adecuado tratamiento de esta realidad clínica. A pesar de las evidencias, sigue siendo una realidad clínica infra-diagnosticada, con un curso clínico más tórpido y mayor morbimortalidad.

Esquizofrenia y Trastorno por uso de sustancias, (TUS). Aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales

Además de los trastornos médicos del TUS que se dan en la población general, el uso de sustancias en pacientes esquizofrénicos está asociado con un mayor riesgo de enfermedades y lesiones, estando estas incrementadas según algunos autores especialmente entre mujeres. Un peor funcionamiento cognitivo durante la intoxicación y la acentuación de la impulsividad parecen coincidir con el incremento de riesgo de accidentes, victimización, agresiones y enfermedades de transmisión sexual incluyendo el VIH. Asimismo, los TUS explican la mayoría de las diferencias observadas en actos violentos entre las personas con esquizofrenia y aquellas sin psicosis, estando incrementadas las tasas de problemática legal y encarcelamientos.

Tabla 3. Aspectos clínicos diferenciales entre EQ sola y EQ con TUS

Gearon (2002)	Mayor riesgo de enfermedades y lesiones, siendo todavía mayor en mujeres.
Dickey (2000) Brunette (2000)	Incremento de riesgo de accidentes, victimización, agresiones y enfermedades de transmisión sexual incluyendo el VIH.
Zammit (2002)	Aparición más temprana de la sintomatología psicótica. Seis años antes como media en los TUS.
Walsh (2001), Wallace (17) (1998), Brennan (18) (2000), Arsenault (2000)	Mayor severidad de los síntomas productivos y violencia.
Kavanagh (2000)	Peor respuesta terapéutica y un curso menos favorable.
Salyers (2001)	Igual o mejor ajuste premórbido y más habilidades interpersonales?
Condren (2001)	Menor grado de psicopatología?
Negrete (2003)	Menor severidad de sintomatología negativa?

PATOLOGÍA DUAL. EL PROBLEMA DEL TRATAMIENTO

Lineas generales de intervención.

La Patología Dual debe considerarse dentro de las patologías mentales graves y resistentes a los tratamientos convencionales. Incluye a un grupo de pacientes con patología mental grave, evolución tórpida, mala calidad de vida, elevada morbilidad y un consumo elevado de recursos sanitarios y sociales. Por todo ello es fundamental su abordaje desde la Sanidad Pública, y en concreto desde la Salud Mental (Ruggeri et al., 2000)

Las personas que padecen esquizofrenia con TUS se benefician menos del tratamiento, presentan una menor tasa de remisión, un mayor número de ingresos hospitalarios, una peor historia laboral, una mayor inestabilidad en sus patrones de vida y de vivienda, una mayor necesidad de ayudas de bienestar social y una mayor frecuencia de atención en los servicios de urgencia. Las familias de estos pacientes presentan una mayor carga económica y emocional y las relaciones familiares pueden llegar a desaparecer. Todo esto ocurre en el contexto de un menor cumplimiento del tratamiento y de las visitas ambulatorias programadas, así como una menor vinculación a los recursos de salud mental comunitarios.

El uso de sustancias recreacionales interacciona con los antipsicóticos y potencia los efectos adversos y el incumplimiento terapéutico. Por ejemplo, el alcohol incrementa la sedación de los antipsicóticos y algunos pacientes interrumpen por ello la medicación. La nicotina disminuye las concentraciones séricas de algunos antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, flufenacina, tiotixeno, olanzapina, clozapina) hasta en un 50%, debiendo ser incrementada la dosis en fumadores para que sea efectiva y ajustar las dosis ante la supresión o disminución del hábito tabáquico.

Si bien el consumo de nicotina puede reducir los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos a corto plazo, la interrupción o reducción

del consumo de nicotina puede producir un aumento de los efectos extrapiramidales por dos mecanismos:

a) mayor dosis efectiva del fármaco y b) una reducción de la actividad dopaminérgica.

La nicotina podría mejorar el rendimiento cognitivo incluyendo la atención selectiva, la habituación a estímulos repetidos, los déficits de memoria inducidos por el haloperidol, así como los efectos extrapiramidales. Se ha descrito también un incremento del riesgo de discinesia tardía cuando los pacientes consumen marihuana o alcohol.

En el caso de los trastornos psicóticos inducidos, este tipo de pacientes corresponderían a los que presentan un abuso de sustancias primario con secuelas psiquiátricas, siempre y cuando estas alteraciones psiquiátricas no aparezcan solo en el transcurso de un delirium o durante la abstinencia y/o intoxicación con juicio de realidad mantenido, y existiendo una sustancia etiológicamente relacionada con los síntomas. Si los síntomas psicóticos se presentan únicamente durante un síndrome confusional o un delirium, se debe diagnosticar sólo el delirium y tratar los síntomas como urgencia médica.

Percepción del problema según los profesionales sanitarios

Se ha observado un escaso conocimiento por parte de los profesionales de los recursos existentes para pacientes con patología dual (Roncero et al., 2014, 2016).

Tradicionalmente los recursos para el tratamiento de las enfermedades mentales y de los trastornos adictivos se organizan de forma paralela o secuencial, lo que se ha asociado a baja adherencia al tratamiento y a un manejo inadecuado de los problemas más frecuentes relacionados con la Patología Dual (Arias et al., 2013, Szerman et al., 2013, Torrens et al., 2012). En estudios observacionales recientes realizados en España, se ha constatado que, según la percepción de los profesionales implicados, los recursos sanitarios integrados y específicos para pacientes con Patología Dual son claramente insuficientes (Szerman et al., 2014).

Teniendo en cuenta el sistema sanitario español, con diferencias sustanciales debido a la distribución en comunidades autónomas (CCAA), desde la Sociedad Española de Patología Dual, se ha realizado un estudio para evaluar el grado de conocimiento de los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con patología dual, acerca de recursos específicos disponibles para esta patología en las diferentes CCAA españolas (Roncero et al., 2014, Szerman et al., 2014). En este estudio, con una muestra representativa de 659 profesionales sanitarios, compuesta mayoritariamente por psicólogos (43,4%) y psiquiatras (32,9%), (55% de hombres, n = 286), procedentes de 553 centros de 235 ciudades españolas, incluyendo todas las CCAA, la mayoría de participantes (93,2%) opinó que es necesaria la existencia de recursos específicos en Patología Dual. Una elevada proporción de profesionales consideró que no existían talleres específicos (88,4%), unidades de subagudos (83,1%), hospitales de día (82,8%), centros de día específicos (78,5%) o programas ambulatorios (73,2%). El grado de conocimiento sobre la existencia de recursos específicos varió en función del tipo de recursos y comunidad autónoma. El menor grado de conocimiento se registró en recursos como comunidades terapéuticas (43,8%), unidades psiquiátricas de ingreso de

agudos (46,5%), recursos ambulatorios intermedios (48,9%), centros (57,9%) y hospitales de día (59,0%) y centros de reinserción laboral (59,3%) (Szerman et al., 2014). En general, las percepciones de los profesionales sub-estimaban el número y tipo de recursos de unidades ofrecidas en sus comunidades en relación con los recursos disponibles (Roncero et al., 2014). Todo ello, en cualquier, caso dificulta el acceso del paciente con patología dual a los recursos específicos.

Individualización de tratamientos y equipos multidisciplinares

En la actualidad, sabemos que es diferente tratar una esquizofrenia, un trastorno del espectro bipolar, una depresión, un TDAH, un trastorno por estrés post-traumático o cualquier trastorno mental según se acompañe o no del trastorno por consumo de sustancias (American Psychiatric Association, 2014).

comunitario de atención para los pacientes con Patología Dual. El equipo debe integrar, al menos, a psiquiatras junto con otros profesionales de salud especialistas en adicciones, médicos, psicólogos clínicos, profesionales de enfermería y de trabajo social, y el necesario apoyo administrativo y logístico, para constituir un equipo básico de atención. De esta manera podremos garantizar un tratamiento realmente integral del enfermo con Patología Dual.

La Patología Dual, supone actualmente una importante y creciente realidad en la práctica asistencial, que no se debe obviar en cualquier Plan Estratégico de Salud Mental. La Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad, 2011) ya incluía en sus objetivos generales (puntos 4 y 6):

- "Adecuar los servicios con programas específicos para Patología Dual y en su defecto generarlos (punto 4.25).

- Definir e implantar protocolos clínicos de los procesos de atención más prevalentes en Patología Dual y/o de mayor complejidad clínica y asistencial (punto 4.26).

- Establecer procedimientos de apoyo desde la atención especializada en Salud Mental a los dispositivos asistenciales a pacientes con TUS, para la detección y tratamiento precoz de la Patología Dual (punto 6.7).

- Crear mecanismos de coordinación en el ámbito de la Comunidad Autónoma, para garantizar la atención integrada a la problemática de las Drogodependencias dentro de la Salud Mental (recomendación 5 objetivo 6).

En la misma línea, se presentó el Proyecto *"Orientaciones para la coordinación e integración de las redes de salud mental y adicciones"* desarrollado dentro del área de interés definida como Patología Dual de la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2013-2015.

Desde la SEPD (Sociedad Española de Patología Dual) se considera que se deberían adecuar los servicios con programas específicos para Patología Dual y en su defecto, generarlos. En concreto sería importante, señalan, crear un Plan Individualizado de Tratamiento Integral (PTI), asegurando la continuidad asistencial a través de una red integrada de servicios en la que estarán incluidos los hospitales generales, y coordinación con dispositivos asistenciales dirigidos a pacientes con trastornos por consumo de sustancias y otras adicciones y también considera muy importante y

necesario, implantar protocolos clínicos de coordinación de los procesos de atención más prevalentes en Patología Dual y/o de mayor complejidad clínica y asistencial en aquellas Comunidades donde no exista un abordaje integral de estos pacientes.

El modelo de tratamiento integrado

Actualmente, parece haber pocas dudas de que el abordaje de este complejo problema debe hacerse a través de *un “tratamiento Integrado a la Patología Dual”*. El modelo recomendado combina estrategias terapéuticas dirigidas tanto al trastorno adictivo como al otro trastorno mental y, en circunstancias óptimas, se aplica desde un único equipo terapéutico con la suficiente competencia para abordar integralmente estos casos. Esto supondría un tratamiento único por parte de profesionales formados y especializados en patología dual.

Para que pueda haber un tratamiento Integrado de la Patología Dual, es necesario facilitar el acceso a las intervenciones terapéuticas ofreciéndolas en el mismo momento, mismo entorno e impartidas por los mismos profesionales de la salud que se pueda llevar a cabo una individualización del tratamiento mediante la combinación de múltiples tipos de intervención (Drake et al. 2008). Sabemos que programas de tratamiento clásicos para las toxicomanías, (orientados en exclusiva a la adicción, estilo confrontacional, foco sobre la responsabilidad personal, dependientes de la motivación individual), no funcionan en pacientes diagnosticados de esquizofrenia con síntomas negativos y deterioro cognoscitivo.

Se propone optar por la modalidad de Tratamiento Integrado a la Patología Dual, modelo que combina estrategias terapéuticas dirigidas tanto al trastorno adictivo como al otro trastorno mental y, en circunstancias óptimas, se aplica desde un único equipo terapéutico con la suficiente competencia para abordar integralmente estos casos. Supondría un tratamiento único por parte de profesionales formados y especializados en patología dual.

Los tratamientos integrados presentan las siguientes ventajas (San Molina, 2004):

- ❖ Abordaje del paciente por un único equipo terapéutico.
- ❖ Abordaje conjunto de ambos trastornos.
- ❖ Se evita los mensajes contradictorios.
- ❖ Se integra el proceso adictivo y el abordaje de los otros trastornos mentales y su influencia mutua.
- ❖ Se mejora la adherencia y se reduce el mal uso y abuso de psicofármacos.
- ❖ Mejora el pronóstico: aumenta la estabilidad y disminuye las recaídas y las Hospitalizaciones.
- ❖ Equipos terapéuticos más formados.
- ❖ Programas terapéuticos más adecuados e intensivos.
- ❖ Mayor garantía en la continuidad de cuidados a nivel ambulatorio.
- ❖ Mayor ahorro económico y menor coste social

El abordaje integral podría ser posible ya que ambas redes comparten más similitudes que diferencias, entre las que se encuentran las siguientes:

- Uso del Modelo Biopsicosocial

- Equipos multidisciplinarios
- Diferentes niveles asistenciales
- Atención basada en la integración comunitaria
- Amplia variedad de encuadres y tipos de programas terapéuticos
- Recursos asistenciales variados integrados en una red pública
- Figura del facultativo responsable o terapeuta de referencia
- Importancia para el proceso de tratamiento de la inserción social
- Coordinación intersectorial

Las diferentes tipologías

También, para facilitar estos tratamientos, se ha propuesto el establecimiento de tipologías para una mayor selección de estrategia terapéutica en función del perfil clínico del paciente y se ha llegado a la conclusión de que para estructurar la atención clínica que se va a prestar a estos pacientes, es adecuado delimitar tipologías de personas con patología dual con similares niveles de complejidad y por tanto con similares necesidades asistenciales, y para ello se ha propuesto un modelo dimensional (Ries, 1992), basado en la gravedad y curso del trastorno mental y del trastorno adictivo. Se pretende establecer un modelo dimensional que facilite la inclusión por categorías de los pacientes, basándose en definiciones operativas de “Trastorno Mental de alto nivel de complejidad o Trastorno Mental Grave” y de “Trastorno Adictivo de difícil manejo” y así podríamos considerar una tipología A (trastorno adictivo de difícil manejo con trastorno mental leve), subsidiaria de ser tratada en Atención Especializada; una tipología B (trastorno adictivo no complicado junto a patología mental leve, tratable en Atención primaria); una tipología C (trastorno mental grave con trastorno adictivo grave), abordable en Atención Especializada y finalmente, tipología D (trastorno adictivo no complicado con trastorno mental grave) atención especializada.

El tratamiento individual de estos enfermos se hace a través de terapia farmacológica, abordajes psicoterápicos y movilización de recursos sociales. Para mejorar los resultados, necesitaremos:

- ❖ Identificar los circuitos neuronales de los trastornos mentales,
- ❖ Detectar las primeras manifestaciones de riesgo o enfermedad incluso antes de que la cognición o el comportamiento parezcan anormales,
- ❖ Personalizar la atención en función de las respuestas individuales
- ❖ Implementar un uso más amplio de intervenciones psicosociales efectivas.

Las Estrategias de actuación

- ❖ Descartar otra patología (VIH; tumor...).
- ❖ No es adecuado en la práctica considerar un diagnóstico como primario, ya que se corre el riesgo de no valorar y tratar el secundario.
- ❖ El tratamiento debe empezar por la dependencia, si el trastorno psiquiátrico no está en fase aguda, ya que cualquier intervención sería ineficaz si persiste el consumo
- ❖ Los pacientes con Patología Dual tienen dificultades para encontrar su lugar de tratamiento y para integrarse y cumplir las normas de los

recursos habituales, por lo que precisan que se diseñen programas específicos y flexibles.

- ❖ Iniciar la relación terapéutica y tras la valoración del sujeto y el plan terapéutico, establecer una coordinación con los recursos oportunos en función de las prioridades que establezcamos.
- ❖ Todas las estrategias terapéuticas deben abordar al paciente y su medio socio-familiar.
- ❖ Objetivos de la intervención familiar
 - Comprensión de la enfermedad y de la necesidad de tratamiento.
 - Desestigmatización y aceptación de la enfermedad
 - Identificación de factores desencadenantes (consumo, ambiente...) y síntomas prodrómicos.
 - Planificación de estrategias de afrontamiento ante los pródromos, episodios agudos y síntomas subclínicos.
 - Prevención y manejo de estrés, emoción expresada. En el seno de la familia.
 - Fomento del bienestar y calidad de vida.

Principios de los Tratamientos efectivos que recoge el National Institute on Drug Abuse (NIDA, 1999) de EEUU.

Resaltan la importancia de la individualidad del tratamiento y la integración de los tratamientos farmacológicos y psicosociales de los TUS y el trastorno mental clásico. Es evidente que se hace necesaria una asistencia y un tratamiento integral tanto de la psicopatología como del uso, abuso o dependencia de sustancias, desde una perspectiva biopsicosocial, dentro de un programa unificado y con equipos multidisciplinares debidamente capacitados.

El ideal sobre el que debe partir la intervención es que la persona afectada tenga conciencia de ambas patologías, aunque suelen presentar una insuficiente conciencia de uno o ambos trastornos. Esto repercute de manera directa en su participación e implicación en el tratamiento, haciendo que su proceso de recuperación sea más lento.

Las personas con patología dual presentan reiterados fracasos en su recuperación, falta de motivación, derivación constante entre diferentes dispositivos, abandono del tratamiento, etc.

Ante ello, ¿Qué podemos hacer?

- ❖ Favorecer la adherencia al tratamiento integral, fomentando la creación de vínculos terapéuticos estables y consensuados, creando un clima de confianza.
- ❖ Propiciar el acompañamiento durante todo el proceso de recuperación estableciendo intervenciones adaptadas a cada situación, más que normas rígidas.
- ❖ Diseñar planes individualizados de intervención, ajustados a las necesidades.
- ❖ Transmitir a las personas con patología dual que el tratamiento integral es un proceso a medio-largo plazo, reajustando así sus expectativas.
- ❖ Establecer objetivos terapéuticos concretos alcanzables a corto plazo, para evitar la frustración y favorecer la motivación.

- ❖ Promover que la persona con patología dual asuma progresivamente responsabilidades en su proceso de cambio.
- ❖ Explicar las consecuencias del consumo de sustancias en el tratamiento, la posible interferencia con medicación.
- ❖ Establecer protocolos de intervención entre las dos redes de atención

Los principios en los que debe apoyarse cualquier proyecto terapéutico en Patología Dual son los siguientes:

- * Evaluación y diagnóstico pluridimensional e interdisciplinario, con un abordaje tan biológico, psicológico, como social necesario para asegurar una asistencia de calidad.
- * Tratamiento de los pacientes de acuerdo con los protocolos adecuados según su patología, con técnicas farmacológicas y psicoterapéuticas individuales y grupales.
- * Atención y apoyo a las familias implicando de forma activa en el proceso terapéutico de su familiar. Garantizando en todo momento una información comprensible, suficiente y adecuada del diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
- * Atención de enfermería: evaluación y atención de cuidados con un plan específico, integrado en el plan terapéutico individual.
- * Atención social: evaluación de la situación social y familiar del paciente y abordaje de las necesidades detectadas.
- * Atención médica del estado general de salud.
- * Garantizar la continuidad asistencial mediante una coordinación periódica con el resto de dispositivos, particularmente con los dispositivos de la Red de Salud Mental.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que en un paciente que consume sustancias y ante la aparición de sintomatología psicótica, es necesario iniciar el tratamiento aun sin haber diagnosticado si se trata de una psicosis inducida o de un trastorno psicótico en un paciente que consume sustancias (San L., et al., 2002).

En el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y T.U.S., deberíamos seguir los principios generales del tratamiento de los pacientes con Patología Dual.

Los pacientes con esquizofrenia pueden utilizar sustancias de forma recreacional como la mayoría de la población, y aun sabiendo que pequeños consumos de sustancias pueden ser problemáticos para algunos individuos, a menudo se requiere ser flexible en los objetivos del tratamiento. Debiendo tomar como objetivo prioritario aquellas sustancias que puedan desestabilizar al paciente y ser motivo de exacerbaciones clínicas o abandonos de tratamiento.

La nicotina es a menudo seleccionada como un objetivo inicial, si bien no es el mayor problema y puede ser particularmente difícil su control, especialmente cuando el paciente continúa el consumo de cannabis u otras sustancias.

Se ha observado que las intervenciones tendentes a un incremento motivacional son efectivas para ayudar a los pacientes sobre el control del consumo de las sustancias. Se estimula y refuerza a los pacientes a examinar

los costos y beneficios del abuso de sustancias; y por otro lado a modificar creencias erróneas sobre los efectos de las sustancias. Los episodios psicóticos agudos inducidos por sustancias dan la oportunidad al clínico y al paciente de evidenciar el impacto del uso de la sustancia y valorar conjuntamente los costes y beneficios.

Ya que la esquizofrenia y el abuso de sustancias son interdependientes, los métodos de tratamiento en paralelo o secuenciales no son tan efectivos como el tratamiento integrado, entendiendo este último como el abordaje terapéutico de ambos trastornos realizado por el mismo equipo. Sin embargo, esto no es posible en muchas ocasiones por la dicotomía de los sistemas de salud establecidos en muchos países entre los dispositivos de salud mental y los de abuso de sustancias (Elizagárate E, 2001 y San L, 2000)

Intervenciones farmacológicas

El tratamiento farmacológico es en general similar al que se realiza en los pacientes con esquizofrenia sin TUS. Se deben tener en cuenta una serie de consideraciones como son la alta sensibilidad a los AP en estos pacientes, las interacciones recíprocas entre los AP y las sustancias de abuso y por último las altas tasas de incumplimiento terapéutico.

Selección de los fármacos

A la hora de seleccionar una pauta farmacológica debemos tener en cuenta una serie de consideraciones:

- * Un bloqueo potente D2 podría aumentar el desequilibrio de los sistemas dopaminérgicos de recompensa, aumentando el uso de la droga.
- * Casi todos los APS atípicos tienen alguna evidencia de un mejor control del “craving”.
- * No todos los atípicos tienen el mismo efecto “anticraving”: diferencias con el nivel de ocupación de D2 y velocidad de disociación. Los APS menos afines a D2 puede que sean más efectivos sobre el “craving”.
- * Debe atenderse a los síntomas depresivos aislados o al síndrome depresivo completo.
- * Los fármacos “anti-craving” (naltrexona y disulfiram) tienen la misma utilidad que en personas con toxicomanía.

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

- * Los atípicos son los AP de primera elección.
- * Dentro de los atípicos, seleccionar primero aquéllos con afinidad D2 más baja siempre que controlen efectivamente los síntomas de la esquizofrenia.
- * Nunca olvidar la opción de la clozapina.
- * Si el incumplimiento terapéutico no puede ser atajado, seleccionar fármacos “depot”.

Los llamados antipsicóticos atípicos han sido introducidos en la farmacopea de nuestro país en los últimos años, incluyéndose entre ellos clozapina en 1989, risperidona en 1994, olanzapina en 1997, quetiapina en 2000 y más tardíamente el amisulpride en 2002, ziprasidona en el 2003 y Aripiprazol.

Las ventajas de los AP atípicos se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4. Ventajas de los AP atípicos con respecto a los clásicos.

Leucht et al (1999)	Tan efectivos en la sintomatología positiva.
Rosenheck et al (1999)	Más efectivos en la sintomatología negativa.
Wahlbeck et al (1999)	Más efectivos en esquizofrenia resistente.
Casey et al (1999)	Menor sintomatología extrapiramidal.
Casey (1999), Krystal (1999)	Menor riesgo de discinesia tardía.
Hagger (1997), Green (1998) Lindenmayer (1998) Purdon (2000) Harvey (2001) Bilder (2002)	Mejores resultados en los déficits neurocognitivos asociados a la esquizofrenia: memoria de trabajo, atención, función motora, organización conceptual y ejecutiva.
Leucht et al (1999)	Mayores beneficios en las intervenciones psicológicas. Prevención de TUS más efectiva.
Meltzer et al (1999)	Antagonización de otros sistemas de neurotransmisión, además del dopaminérgico.
Leucht et al (2003)	Como grupo son moderadamente más eficaces que los AP clásicos de baja potencia.
Davis et al (2003)	Algunos más eficaces que otros, no siendo un grupo homogéneo.

Dada la dificultad de tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y TUS y su consideración como esquizofrenias resistentes, los AP atípicos han sido los más evaluados.

Clozapina ha sido ampliamente estudiada en estos pacientes, mostrando una gran eficacia clínica y aproximadamente igual efectividad en pacientes psicóticos resistentes con y sin TUS.

- * Mejoría de los síntomas psicóticos y del consumo de sustancias (Wobrok, 2008).
- * Correlación entre la reducción de consumo y mejoría de síntomas de Esq. (Zimmet et al., 2000) o de los síntomas negativos (Drake et al., 2000).
- * Más eficaz que risperidona en consumo de alcohol y cannábicos (Green et al., 2003).
- * Sin embargo, el riesgo de agranulocitosis y la obligación de un control hemático semanal durante las primeras 18 semanas hace que los clínicos inicien el tratamiento agudo con otros AP atípicos como risperidona
- * Clozapina parece superior a risperidona en el control del craving debido probablemente a su diferente efecto sobre la transmisión dopaminérgica. (Machielsen y et al., 2018)

Risperidona

- * Podría tener una eficacia similar a olanzapina en el control de los síntomas psicóticos y la abstinencia en el consumo de THC, en primeros episodios psicóticos. (Sevy et al., 2011 y Van Nimwegen et al., 2008).

- * Junto con olanzapina, parece tener efecto superior a haloperidol en el control del “craving” (Smelson et al., 2002 y 2006)
- * Risperidona se mostró útil en patología dual. Disminución del consumo de alcohol. (Gutiérrez Fraile, M et al., 2001)
- * Mejoría síntomas psicóticos. (Casas M. et al., 1998; Bobes J., et al., 2001; Casas M, Gutierrez M, et al., 2001;
- * Disminución del consumo de cocaína y cannabis. (Bobes J et al., 2001)

Olanzapina

- * Presenta estudios con resultados contradictorios: eficacia no inferior (ni superior) a haloperidol en sintomatología esquizofrénica productiva. Sin embargo, mejor tolerancia a SEP y menores tasas de abandono.
- * Aunque podría ser más eficaz en el control del abuso de heroína (Gerra et al, 2007)
- * Olanzapina contribuyó a la disminución del consumo de cocaína en programa de mantenimiento con Metadona: (Landabaso M, et al. 2003; Landabaso M, et al. 2009)
- * Estudios “RCT”: eficacia superior a risperidona en esquizofrénicos dependientes de cocaína a la hora de controlar el consumo de la droga (Akerele y Levin, 2007).

Quetiapina

- * Un estudio RCT no demostró mayor eficacia en el control de la psicopatología esquizofrénica frente a APS clásicos (Brown et al., 2003)
- * Un estudio abierto, prospectivo, demostró ventajas en consumidores de cannabinoides: control del consumo de sustancias, mejoría de psicopatología esquizofrénica, depresiva y neurocognitiva (Potvin y et al., 2006).

Existen evidencias del impacto positivo de los AP atípicos en la reducción del consumo de alcohol, cocaína y opiáceos. Diversos estudios, ya clásicos, (Rubio G, 2001), se enumeran en la tabla 3.

Tabla 5. Eficacia de FAP atípicos en pacientes con T. psicóticos y TUS.

Autores	Fármaco	Sustancias	n	Características	Eficacia
Buckley et al (1994)	Clozapina	TUS	29	Retrosp. Influencia del FAP en TUS	15 de 22 +
Yovel et al (1994)	Clozapina	Cocaína	1	Estudio de caso. Reducir abuso.	+
Albanese et al (1994)	Clozapina	TUS	2	Estudio de casos. Reducir OH y otras sustancias	+
Marcus et al (1995)	Clozapina	Nicotina y TUS	13	Estudio de casos. Reducir consumos.	11 +
McEvoy et al (1995)	Clozapina	Nicotina	12	Doble ciego. Reducir nicotina.	+

Huang (1996)	Risperidona	Alcohol	7	Tres meses seguimiento.	+
Misra (1997)	Risperidona	Metamfetamina.	1	Estudio de casos.	+
Soyka (1997)	Risperidona	Alcohol	1	Estudio de casos.	+
Conley et al (1998)	Olanzapina	TUS	60	Prospectivo. Eficacia anti-psicótica. Toleran.	+
Buckley (1998)	Clozapina	TUS	1	Estudio de casos.	+
Casas et al (1998)	Risperidona	Opiáceos	165	Prospect. 6 m. Consumo. Sustancias. Eficacia aps. Toleran.	+
Zimmet et al (2000)	Clozapina	TUS	58	Prospectivo y retrospectivo.	+
Drake et al (2000)	Clozapina	Alcohol	36	Retrosp. Eficacia aps. Consumo sust.	+
Casas et al (2001)	Risperidona	Opiáceos	180	Abierto. 6m. Eficacia y seguridad.	+

A pesar de la escasez de estudios controlados cada vez existen más datos que evidencian que los pacientes psicóticos con TUS obtienen mejores resultados en el uso de sustancias cuando reciben los nuevos antipsicóticos.

Por otra parte, estos agentes no están libres de efectos adversos, ver Tabla 6. Clozapina y Olanzapina han sido asociados con aumento de peso, y en personas con predisposición, a secuelas tardías como diabetes mellitus e hipertensión. El riesgo de agranulocitosis con el tratamiento por clozapina requiere como hemos comentado una monitorización regular de sangre. Clozapina también ha sido asociada en algunos casos a cardiomiopatía y miocarditis fatal, haciendo conveniente monitorizar a los pacientes.

Tabla 6. Efectos adversos de los FAP atípicos.

Fármaco	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
Efectos hemáticos	+++	+	+	+
Sd. Extrapiramidal	+	+ a	+	++ a
Hipotensión ortostática	++++	++	++	+++
Riesgo de convulsiones	+++ b	+	+	+
Sedación	+++++	+++	+++	++
Efectos anticolinérgicos	++++	+++	++	+

Aumento de transaminasas	++	+	++	++
Aumento de peso	++++	++++	++	++
Sd. Neuroléptico maligno	+	+	+	?

(a) El efecto es dependiente de la dosis. (b) Con dosis >600mg/día. (+) Muy bajo. (++) bajo. (+++) moderado. (++++) alto. (+++++) muy alto. (?) desconocido. Modificada de Brown y col., 1999. (17)

El papel de los APS depot

- * “Terra incognita”.
- * Un estudio abierto con risperidona “Consta” frente a APS clásicos depot sugiere ventajas del “Consta”: mayor tiempo en abstinencia, mayor adherencia, mejor control de la psicopatología (Rubio et al., 2006).
- * Una revisión apunta a un mejor resultado de los APS “depot” en términos de reducción de la psicopatología, prevención de recaídas y rehospitalizaciones y mejores resultados (Koola et al., 2012)

Antipsicóticos clásicos

Estos fármacos están siendo relegados por los AP atípicos en los pacientes con patología dual, principalmente por el aumento de los efectos extrapiramidales, la escasa eficacia y la menor capacidad de retención.

Los escasos estudios realizados con haloperidol, flufenazina y perfenazina, no aportan datos sobre la disminución del consumo de sustancias de abuso en pacientes con esquizofrenia, a excepción de un estudio realizado con flupentixol, que refiere disminución del consumo de cocaína (Tabla 7).

Tabla 7. Eficacia de AP clásicos en pacientes con T. psicóticos y TUS.

Autores	Fármaco	N	Características	Eficacia
Bowers et al, (1990)	Haloperidol y perfenazina.	35	Transversal. Eficacia sobre psicopatología	Peor respuesta al tto. en los TUS
Levin et al, (1998)	Flupentixol	8	Prospectivo. Cons. Cocaína.	Seis de ocho abandonan cocaína.
Gerding et al, (1999)	Haloperidol decanoato y flufenazina	26	Prospectivo. Eficacia sobre psicopatología	No datos de reducción de consumo de sustancias.

También se ha descrito en pacientes consumidores de cocaína la necesidad de mayores dosis de AP clásicos, observándose un mayor riesgo de discinesia tardía. Por otro lado, en tratamientos a largo plazo parece ser que estos fármacos incrementan el efecto reforzador de la cocaína.

Si bien se trataría de una segunda opción de tratamiento, en los episodios agudos se recomiendan principalmente el haloperidol, la perfenazina y el zuclopentixol en las dosis de la tabla 8.

Tabla 8. FAP clásicos utilizados en episodios psicóticos agudos y TUS

Fármaco	Dosis oral (mg/día)
Haloperidol	10 a 40
Perfenazina	16 a 40
Zuclopentixol	50 a 200

Si por excesiva agitación o imposibilidad de utilizar la vía oral es necesaria la vía intramuscular se pautará la mitad de dosis de la vía oral, administrándose cada seis u ocho horas.

En resumen, podemos decir que en los trastornos psicóticos inducidos, los fármacos de primera elección son los fármacos antipsicóticos (AP) atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona), tanto por su menor capacidad de producir síntomas extrapiramidales y menores efectos secundarios, como por su mecanismo de acción que los hacen útiles en los pacientes con trastorno adictivo aún sin la existencia de sintomatología psicótica. Estos fármacos actúan sobre los receptores 5-HT_{2A} relacionados con la regulación del sistema glutamatérgico, sistema implicado en varios trastornos adictivos, así como en la esquizofrenia, (Breese GR, et al. 2002)

Antiparkinsonianos y otros fármacos

Si bien los antiparkinsonianos pueden ser utilizados de forma adictiva por los pacientes dado que pueden mejorar algunos síntomas negativos y tienen un efecto euforizante, son utilizados en la práctica diaria debido a la mayor hipersensibilidad de los pacientes adictos a los efectos secundarios de los AP.

Tratamiento de la intoxicación o abstinencia

En las intoxicaciones o abstinencia de sustancias con síntomas psicóticos, que normalmente son y deben ser tratadas en los servicios de urgencias, los fármacos de elección son las benzodiazepinas (diazepam, loracepan, midazolam) por su buena relación eficacia/seguridad. En casos de resistencia, y tal como indican los protocolos habitualmente utilizados para las crisis de agitación, se puede añadir un antipsicótico por vía intramuscular.

En el caso de intoxicaciones por anfetaminas, cocaína y drogas de diseño con síntomas psicóticos, hay que tener especial precaución con la utilización de fármacos serotoninérgicos, por su capacidad de aumentar la hipertermia y/o la producción de un síndrome serotoninérgico en pacientes en los que la propia intoxicación puede crear cuadros orgánicos con compromiso vital. En las intoxicaciones por GHB con síntomas psicóticos se recomienda la utilización de los mismos protocolos hospitalarios que para la intoxicación por alcohol, dada la gran similitud de ambos cuadros. (Teter ChJ, et al. 2001).

Desde el punto de vista farmacológico, sabemos que son pacientes que presentan menor adherencia a la farmacoterapia; mayor riesgo de sintomatología extrapiramidal como efecto secundario; que determinadas sustancias reducen los niveles plasmáticos de varios medicamentos; que no requieren mayores dosis de medicamentos antipsicóticos o antidepresivos que el resto de pacientes; que el uso de dosis mayores de fármacos no resulta en

una desaparición completa de los efectos psicotomiméticos de las drogas, incluso si, en el pasado, han respondido los síntomas esquizofrénicos a esa medicación, etc. En definitiva, los tratamientos farmacológicos tienen importantes limitaciones en estas situaciones y además su uso requiere conocimientos especializados

TRATAMIENTOS PSICOSOCIALES:

Características específicas

Aportaciones clásicas han contribuido a ordenar los criterios para abordar desde el punto de vista psicosocial estos problemas, (Drake RE, et al., 2000). Definiremos previamente las características específicas de nuestros pacientes en función de los tratamientos llamados psicosociales. Los enfermos con patología dual presentan dificultades en habilidades sociales y capacidad de resolución de problemas; deterioro cognitivo con limitaciones generalizadas para el aprendizaje verbal y no verbal (procedimental); déficit motivacional primario (abulia/apatía/anhedonia) y secundario a la situación de exclusión social; adherencia reducida a los objetivos terapéuticos; apoyo social y familiar reducido; exclusión social y vagabundeo, cuando no actividad delincuencial; distorsión de la comprensión de la realidad (síntomas psicóticos), etc

El abordaje psicosocial de estos enfermos no es tarea fácil y así se han descrito clásicamente varios problemas.

- * Dificultades en habilidades sociales y capacidad de resolución de problemas.
- * Deterioro cognitivo con limitaciones generalizadas para el aprendizaje verbal y no verbal (procedimental).
- * Déficit motivacional primario (abulia/apatía/anhedonia) y secundario a la situación de exclusión social.
- * Adherencia reducida a los objetivos terapéuticos.
- * Apoyo social y familiar reducido.
- * Exclusión social y vagabundeo.
- * Distorsión de la comprensión de la realidad (síntomas psicóticos).

Los abordajes psicosociales empleados con mayor frecuencia son los siguientes:

- * Técnicas de manejo de contingencias con refuerzos positivos para tests de orina negativos o asistencias a las actividades rehabilitadoras
- * Terapia asertivo comunitaria más entrenamiento en habilidades sociales.
- * Programas de los doce pasos de la asociación alcohólicos anónimos
- * Entrevista motivacional.
- * Modificación cognitiva.
- * Técnicas grupales mixtas con counseling, psicoeducación, estrategias motivacionales y modificación cognitiva.
- * Empleo con apoyo.
- * Psicoeducación familiar.

Particular interés a nuestro entender, por conocidas y frecuentes, tienen las siguientes:

Intervenciones motivacionales

Especial importancia han tenido las “Intervenciones motivacionales” que buscan sucesivamente un compromiso del paciente para llevar a cabo su tratamiento; suscitar y comprender de las perspectivas del paciente en relación con sus objetivos vitales; explorar las perspectivas del paciente tanto sobre el abuso de sustancias como sobre su salud mental en referencia a los objetivos terapéuticos propuestos y, finalmente, trabajar en la elaboración y proposición de un plan para el cambio.

Enumeramos a continuación las distintas fases del proceso

- * Fase I “compromiso”.
- * Fase II “suscitar y comprensión de las perspectivas del paciente en relación con sus objetivos vitales”.
- * Fase III “exploración de las perspectivas del paciente tanto sobre el abuso de sustancias como sobre su salud mental en referencia a los objetivos terapéuticos propuestos”.
- * Fase IV “elaboración y proposición de un plan para el cambio”.

Estrategias cognitivo-conductuales

- * Diseñadas tanto para los síntomas psicóticos como para el uso de sustancias.
- * Aumentar la “conciencia” de las situaciones de alto riesgo y signos de alarma de recaída en el consumo de sustancias o la psicosis.
- * Adquisición de habilidades para manejar estas dificultades, especialmente los síntomas psiquiátricos.
- * Adquisición de habilidades para manejar el “craving” y la necesidad de consumo mediante cambios en el estilo de vida.

Programación de las estrategias de rehabilitación

- * Las abstinencias conseguidas tempranamente, conducen a períodos de remisión más prolongados.
- * El tiempo en el que los pacientes permanecen en tratamiento se asocia con el grado de mejoría global conseguida.
- * Los programas de baja intensidad post-tratamiento alargan los períodos de remisión.
- * No hay recomendaciones en relación con la modalidad del tratamiento.
- * La abstinencia del consumo es un objetivo prioritario que condiciona el lugar del tratamiento.

LA PSICOTERAPIA EN PATOLOGÍA DUAL.

Las intervenciones psicoterapéuticas específicas para los trastornos mentales graves con uso de sustancias se encuentran todavía en sus primeros pasos. Dichas intervenciones deberían incluir los siguientes objetivos:

- * establecimiento y mantenimiento de la alianza terapéutica;
- * vigilancia del estado clínico del paciente;
- * tratamiento de los estados de intoxicación y abstinencia;
- * desarrollo y facilitación del cumplimiento de un programa terapéutico individualizado;
- * prevención de las recaídas;

- * educación sanitaria individual y familiar;
- * reducción de la comorbilidad y las secuelas del consumo
- * Integración de las intervenciones realizadas con la coordinación de profesionales de otras disciplinas, ONGs, etc. (Ochoa E. et al., 2001;)

Según diversos autores (Kavanagh D, et al., 2002), los tratamientos psicoterapéuticos en pacientes con esquizofrenia deberían ser valorados de acuerdo con las necesidades del paciente, diferenciando al menos tres grupos:

- ❖ Pacientes con leves problemas relacionados con sustancias que se beneficiarían de breves intervenciones motivacionales
- ❖ Pacientes que se beneficiarían de intervenciones más amplias con entrenamiento en habilidades y soporte social
- ❖ Pacientes con grave déficit cognitivo que requerirán un entorno estructurado continuo y un soporte social por un periodo indefinido

El abordaje terapéutico de estos pacientes debe realizarse mediante las técnicas específicas utilizadas en el tratamiento de las adicciones (terapias cognitivo conductuales, prevención de recaídas, entrevistas motivacionales, grupos de autoayuda) modificadas específicamente para pacientes con psicosis.

Los grupos de autoayuda como los basados en los 12 pasos, utilizados ampliamente en pacientes comórbidos, han sido criticados en diferentes trabajos porque no ofrecen una aproximación integrada de estos trastornos, tienen objetivos inflexibles, suponen un tratamiento moral de la enfermedad y a veces son contrarios a la medicación. Estos pacientes pueden sentirse incómodos, con sentimientos de ser vigilados, diferentes y fuera de lugar en grupos de personas sin psicosis. Su inquietud y a veces la imposibilidad de permanecer sentados largo tiempo dificulta su permanencia en largas reuniones. La mayoría no se identifican con las pérdidas sociales (pareja, trabajo, propiedades o permiso de conducción) de otros miembros del grupo. A la inversa, cuando estos grupos son realizados entre pares y la vivencia de enfermedad mental es parte del trabajo grupal se observan beneficios (Negrete JC, et al., 2003)

La mayoría de las intervenciones se basan en estrategias cognitivo/conductuales que incluyen intervenciones familiares, resolución de conflictos, modificaciones del estilo de vida, estrategias de refuerzo comunitario, modificación del asertividad, etc. Dichos programas han de ser flexibles, tanto en los objetivos como en su duración, siendo desaconsejables grandes cambios de vida, y fomentando principalmente la alianza terapéutica. Un estudio (Barrowclough C, et al., 2001) mostró la efectividad de asociar al tratamiento de rutina (manejo clínico por el equipo de tratamiento, incluyendo mantenimiento con antipsicóticos, seguimiento ambulatorio, y acceso a las actividades de rehabilitación comunitaria) un programa integrado por entrevistas motivacionales, terapia cognitivo-conductual e intervenciones familiares, observándose que el porcentaje de días de abstinencia a sustancias fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo integrado que en el de rutina.

Por otro lado (Sigmon SC, et al., 2000), se ha informado del éxito del uso de recompensas monetarias para pruebas de detección de orina con resultados negativos en un pequeño grupo de pacientes con esquizofrenia en tratamiento de su dependencia a marihuana.

Además de lo anterior deben incluirse intervenciones psicosociales dirigidas a mejorar las relaciones interpersonales, las habilidades sociales y la adaptación familiar y laboral si es posible.

En resumen, los pacientes psicóticos con TUS responden mejor en un programa integrado que ofrezca en el mismo servicio terapias para ambos trastornos. Los elementos esenciales de un programa de terapia integrada son: continuidad de cuidados; tratamiento de la adicción, incluyendo farmacoterapia especializada; psicoterapia que tenga en cuenta la comorbilidad; vivienda segura con supervisión; y rehabilitación ocupacional y laboral. Todo ello repercutiría en una mayor participación y retención en el tratamiento, un menor uso de alcohol y otras drogas, alojamientos más estables y mayores niveles de funcionamiento y calidad de vida.

Es por ello que actualmente la patología dual debe considerarse un problema complejo, emergente, de causas no muy bien establecidas, con pocos datos epidemiológicos, con clínica mal delimitada lo que dificulta el diagnóstico, con tratamientos poco efectivos y costes elevados. Un buen problema de presente y futuro. Así las cosas, debemos recordar varias cuestiones:

No hay un tratamiento valido para todos los pacientes y es necesario Individualizar el tratamiento e integrar tratamientos de TUS y Trastorno Mental.

La importancia de las habilidades del clínico, promover un estilo terapéutico cooperativo y empático, no aconsejándose estilo confrontativo, definiendo objetivos terapéuticos realistas.

Las intervenciones psicológicas son eficaces.

Añadir estrategias de incremento motivacional al tratamiento habitual en pacientes duales mejora la respuesta al mismo.

La eficacia del tratamiento cognitivo conductual está bien establecida tanto en los TUS como en el Trastorno Mental.

La intervención familiar (dirigida a mejorar las relaciones familiares) incrementa las tasas de abstinencia.

La eficacia aumenta al combinar tratamiento farmacológico y psicológico.

Uno de los principales objetivos de la intervención no farmacológica en pacientes duales complicados es aumentar la cumplimentación del tratamiento farmacológico (psicoeducación incluida).

INVESTIGACIÓN

No podemos en este ejercicio ignorar el capítulo de la investigación y llamar la atención sobre la necesidad de investigar aspectos etiopatogénicos, diagnósticos, clínicos, de tratamiento y legales de la Patología Dual, incluyendo las adicciones comportamentales. La investigación ha transformado muchas áreas de la medicina, con profundos efectos sobre la morbilidad y la mortalidad.

Los emocionantes avances en neurociencia y genómica han transformado la investigación, pero aún no se han traducido al impacto de la salud pública en

la psiquiatría. Los tratamientos actuales son necesarios pero no suficientes para la mayoría de los pacientes. (Insel, TR, 2009).

- ✓ Esta concurrencia sintomática, sugiere que ambos trastornos pueden compartir una misma base etiológica. La investigación debe dirigirse a la identificación de mecanismos neuroconductuales y endofenotipos que predispone a determinadas personas a consumir drogas compulsivamente o a padecer otros trastornos mentales. (Szerman, N. et al., 2018)
- ✓ Por ello, es de vital importancia, la investigación en los aspectos epidemiológicos. La no existencia de una recogida de variables homogénea en los distintos dispositivos asistenciales del territorio nacional obliga, como objetivo prioritario, a la creación de un sistema de obtención de datos que permita cuantificar esta patología.
- ✓ Debemos enfatizar la importancia de que sean equipos interdisciplinarios los que lleven a cabo dichos proyectos y deberán liderar la investigación y la atención de los pacientes con Patología Dual.
- ✓ Realizar censos de personas con patología dual en los distintos niveles de actuación y coordinación, facilitando instrumentos y estrategias de registro de casos, que permitan disponer de un indicador epidemiológico (como está establecido en algunas CCAA) para mejorar el conocimiento de la Patología Dual y orientar la elaboración de estrategias de intervención y de coordinación.
- ✓ La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico, tratamiento y cuidados específicos de la Patología Dual.

CONCLUSIONES

- ❖ La Patología Dual es un importante problema actual.
- ❖ Los trastornos mentales graves y las adicciones son enfermedades cerebrales.
- ❖ Es un problema emergente cuya frecuencia no está muy bien estudiada.
- ❖ Su Etiopatogenia aún no se conoce bien y es necesario definir la fisiopatología de los trastornos desde los genes hasta el comportamiento.
- ❖ Su diagnóstico es complejo en la medida que su expresión clínica es muy florida y abigarrada.
- ❖ Su tratamiento, sin perjuicio de los diferentes abordajes empleados no ofrece hasta la fecha resultados muy satisfactorios y por ello se debe definir la trayectoria de la enfermedad para determinar cuándo, dónde y cómo intervenir para prevenir la discapacidad.
- ❖ Se deben desarrollar nuevas intervenciones basadas en un enfoque personalizado a las diversas necesidades y circunstancias de las personas con patología dual.
- ❖ Los modelos organizativos asistenciales son, en general, muy deficientes y parece necesario estimular los programas específicos integrados en una sola red de salud mental.
- ❖ La formación de los profesionales no es la adecuada y se debe capacitar a los mismos.
- ❖ Los costos sociales del problema son elevados.
- ❖ Se debe fortalecer el impacto en la salud pública de la investigación respaldada por organismos públicos y entidades privadas al centrarse en la divulgación científica y la atención individualizada de pacientes.

Me gustaría finalizar recordando a nuestro ínclito y extraordinario compatriota D. Santiago Ramón y Cajal, pionero de la neurociencia moderna, cuando decía *“Las neuronas son como misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental”*

Señores, mientras el cerebro sea un misterio, el universo continuará siendo un misterio.

HE DICHO

BIBLIOGRAFIA

1. ABDOLMALEKY HM, YAQUBI S, PAPAGEORGIS P, LAMBERT AW, OZTURK S, SIVARAMAN V, ET AL. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2011; 129:183–90.
2. AKERELE E1, LEVIN FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict.* 2007 Jul-Aug;16(4):260-8.
3. ALBANESE MJ, KHANTZIAN EJ, Murphy SL. Decreased substance use in chronically psychotic patients treatment with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994; 151:780-1.
4. ALLEN KL, BYRNE SM, MCLEAN NJ. The dual-pathway and cognitive-behavioural models of binge eating: prospective evaluation and comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012 Jan;21(1):51-62.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2014. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5, Arlington, VA, American Psychiatric Publishing.
6. ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2:1483-6.
7. ARCOS-BURGOS M, VÉLEZ JI, MARTINEZ AF, RIBASÉS M, RAMOS-QUIROGA JA, SÁNCHEZ-MORA C, RICARTE V, RONCERO C, CORMAND B, FERNÁNDEZ-CASTILLO N, CASAS M, LOPERA F, PINEDA DA, PALACIO JD, ACOSTA-LÓPEZ JE, CERVANTES-HENRIQUEZ ML, SÁNCHEZ-ROJAS MG, PUENTES-ROZO PJ, MOLINA BSG; MTA COOPERATIVE GROUP, BODEN MT, WALLIS D, LIDBURY B, NEWMAN S, EASTEAL S, SWANSON J, PATEL H, VOLKOW N, ACOSTA MT, CASTELLANOS FX, DE LEON J, MASTRONARDI CA, MUENKE M. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Transl Psychiatry.* 2019 Jan 29;9(1):42. doi: 10.1038/s41398-019-0396-7.
8. ARIAS, F., SZERMAN, N., VEGA, P., MESIAS, B., BASURTE, I., MORANT, C., OCHOA, E., POYO, F. & BABIN, F. Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services]. *Adicciones*, 2013, 25, 118-27.
9. ARSENAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFIT TE. Cannabis use in adolescent and risk for adult Psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002, 325:1212-3.
10. ARSENAULT L, MOFFITT TE, CASPI A, ET AL. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin study. *Archives of General Psychiatry.* 2000, 57, 979-968.
11. BARROWCLOUGH C, HADDOCK G., TARRIER N. ET AL. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1706-1713.

12. 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 Apr; 63(4):426-32.
13. BILDER R, GOLDMAN R, VOLAVKA J ET AL. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1018-1028.
14. BIOQUE M, MAS S, COSTANZO MC, CABRERA B, LOBO A, GONZÁLEZ-PINTO A, RODRIGUEZ-TOSCANO E, CORRIPIO I, VIETA E, BAEZA I, IBÁÑEZ Á, GUTIERREZ FRAILE MG, CUESTA MJ, MEZQUIDA G, LAFUENTE A, BERNARDO M; PEPS GROUP. Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jun;29(6):786-794.
15. BOBES J., CASAS M., GIBERT J., GUTIERREZ M. Risperidona en trastorno dual. En *Actas: X Encontro das Taipas*. Lisboa, 251-257, 1999
16. BOBES GARCÍA, J; GUTIÉRREZ FRAILE, M; OCTAVIO DEL VALLE, I; CASAS BRUGUÉ, M; RUBIO VALLADOLID, G. Abuso y dependencia de tóxicos en pacientes psicóticos: tratados con risperidona. Disminución del consumo de cocaína y cannabis. *Trastornos Adictivos*, 2001, 3 (4): 289-290.
17. BOVASSO GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001;158:2033-7.
18. BOWERS MB, MAZURE CM, NELSON JC. Psychotogenic drug and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990;16:81-5.
19. BRENNAN PA, MEDNIK SA AND HODGINS S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Archives of General Psychiatry*. 2000, 57, 494-500.
20. BUCKEY P, THOMPSON PA, WAY L, MELTZER HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151:385-9.
21. BUCKLEY PF. Novel antipsychotic medications and the treatment of comorbid substance abuse in schizophrenia. *J Subst Abuse Treat* 1998;15:113-6.
22. BREESE GR, KNAPP DJ, MOY SS. Integrative role for serotonergic and glutamatergic receptor mechanisms in the action of NMDA antagonists: potential relationships to antipsychotic drug actions on NMDA antagonist responsiveness. *Neurosci Biobehav Rev* 2002, 26 (4): 441-455.
23. 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 Psychopharmacol*. 2003, Aug;23(4):384-8
24. BRUNETTE M, DRAKE R. Gender Differences in patients with schizophrenia and substance abuse. *Compr Psychiatry* 1997, 38(2):109-16.

25. CASAS M. Utilidad de la risperidona en patología dual. III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría. Platja de Aro, 20-24, Octubre;1998.
26. CASAS M. Trastornos duales. En: Vallejo Ruiloba J, Gastó Ferrer C (eds). Trastornos afectivos: ansiedad y depresión (2ª ed). Barcelona, Masson; 2000, 890-899.
27. CASAS M, GUTIERREZ M, GIBERT J, BOBES J, RONCERO C Y OCTAVIO I. Risperidona en el tratamiento de pacientes psicóticos con abuso y dependencia de opiáceos. Actas Esp Psiquiatr 2001, 29(6):380-385.
28. CASEY DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. Schizophr Res 1999, 35: S61-6.
29. CLARK DB, CHUNG T, THATCHER DL, PAJTEK S, LONG EC Psychological dysregulation, white matter disorganization and substance use disorders in adolescence. Addiction. 2012, Jan;107(1):206-14
30. COMPTON, W. M., THOMAS, Y. F., STINSON, F. S. & GRANT, B. F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64, 566-76.
31. CONDREN RM, O'CONNOR J, BROWNE R. Prevalence and patterns of substance misuse in schizophrenia: A catchment area case-control Study. Psychiatr Bull 2001, 25(1): 17-20.
32. CONLEY R, GALE E, HIRSCH K. Olanzapine response in therapy-refractory schizophrenia with substance abuse. Schizophr Res 1998,33:95-101.
33. DAVIS J. NANCY CH, GLICK I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003, 60(6):553-564.
34. DI FORTI M, MARCONI A, CARRA E, FRAIETTA S, TROTTA A, BONOMO M, ET AL. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. Lancet Psychiatry. 2015, 2:233–8.
35. DICKEY B, AZENI H, WEISS R, et al. Schizophrenia, substance use disorders and medical-morbidity. J Ment Health Policy Econ 2000, 3(1):27-33.
36. DRAKE RE, XIE H, MCHUGO GJ, GREEN AL. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among schizophrenic patients. Schizophr Bull 2000, 26:441-9.
37. DRAKE RE, MUESER KT. Psychosocial approaches to dual diagnosis. Schizophr Bull.2000, 26(1):105-18.
38. ELIZAGÁRATE E, RUIZ DE APODAKA J, GONZALEZ PINTO A, LALAGUNA B, VILLAMOR A Y IMAZ A. Esquizofrenia y abuso de sustancias. Diagnostico diferencial y racionalización del tratamiento psicofarmacológico. En: Pichot P, Ezcurra J, Gonzalez Pinto, Gutierrez Fraile M (Eds). 2001, 581-590.

39. FOTI DJ, KOTOV R, GUEY LT, BROMET EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2010;167:987-93.
40. FRISHER M, CROME I, MACLEOD J, ET AL. Substance misuse and psychiatric illness: prospective observational study using the general practice research database. *J Epidemiol Community Health* 2005, 59: 847-850.
41. GEARON JS, BELLAK AS. Sex differences in illness presentation, course and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2000, 43(1):65-70.
42. GEORGE TP, ZEIDONIS DM, FEINGOLD A, ET AL. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1835-42.
43. GERDING LB, LABBATE LA, MEASON MO, SANTOS AB, ARANA GN. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999, 38:71-5.
44. GERRA G, DI PETTA G, D'AMORE A, IANNOTTA P, BARDICCHIA F, FALORNI F, COACCI A, STREPPAROLA G, CAMPIONE G, LUCCHINI A, VEDDA G, SERIO G, MANZATO E, ANTONIONI M, BERTACCA S, MOI G, ZAIMOVIC A. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2007, May-Jun;30(3):127-35.
45. GONZALEZ-MAESO J, WEISSTAUB NV, ZHOU M, CHAN P, IVIC L, ANG R, ET AL. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007, 53:439-52.
46. GONZÁLEZ E, ARIAS F, SZERMAN N, VEGA P, MESIAS B, BASURTE I. Coexistence between personality disorders and substance use disorder. Madrid study about prevalence of dual pathology. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019, Nov;47(6):218-28. Epub 2019 Nov 1.
47. GONZÁLEZ-PINTO A, VEGA P, IBÁÑEZ B, MOSQUERA F, BARBEITO S, GUTIÉRREZ M, RUIZ DE AZÚA S, RUIZ I, VIETA E. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1210-6.
48. GONZÁLEZ-PINTO A, ALBERICH S, BARBEITO S, GUTIÉRREZ M, VEGA P, IBÁÑEZ B, ET AL. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophr Bull*. 2011, May;37(3):631-9.
49. GREEN MF, MARSHALL BD, WIRSHING WC, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997, 154:799-804.
50. GREEN AI, BURGESS ES, DAWSON R, ZIMMET SV, STROUS RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res*. 2003, Mar 1; 60(1):81-5.

51. GRIDER MH, PARK D, SPENCER DM, SHINE HD. Lipid raft-targeted Akt promotes axonal branching and growth cone expansion via mTOR and Rac1, respectively. *J Neurosci Res*. 2009, 87:3033–42.
52. GUTIÉRREZ FRAILE, M; BOBES GARCÍA, J; CASAS BRUGUÉ, M; OCTAVIO DEL VALLE, I; RUBIO VALLADOLID, G. Tratamiento con risperidona en patología dual. Disminución del consumo de alcohol. *Trastornos Adictivos*, 2001, 3 (4): 290-290
53. GUTIERREZ-FRAILE M, SEGARRA ECHEVARRÍA R, GONZALEZ-PINTO ARRILLAGA A Y MARTINEZ JUNQUERA G. Tratamiento precoz con Risperidona de primeros episodios psicóticos: dos años de seguimiento. *Actas. Esp.Psiquiatr* 2002, 30(3):142-152
54. HALL W, DEGENHARDT L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009, 374:1383–91.
55. HALL W, DEGENHARDT L. Cannabis and psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000, 34:26-34.
56. HAGGER C, BUCLEY P, KENNY JT; et al. Improvement in cognitive functions and psychiatry symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993, 34: 702-12.
57. HARVEY PD, KEEFE RSE: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001, 158:176-184.
58. HUANG CC. Risperdal reduces alcohol use in dual diasabled schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, 6(Supl 3):43.
59. IBARRALECUE I, MOLLINEDO, GAJATE I, MEANA JJ, CALLADO LF, DIEZ-ALARCIA R, URIGÜEN L Chronic cannabis promotes pro-hallucinogenic signaling of 5-HT2A receptors through Akt/mTOR pathway. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Sep; 43(10):2028-2035.
60. INSEL, T. R. Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry*,2009, 66, 128-33.
61. INSEL T, CUTHBERT B, GARVEY M, HEINSSSEN R, PINE DS, QUINN K, SANISLOW C, WANG P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul,167(7):748-51.
62. ITO CH. Analysis of overall gene expression induced by amphetamine and phencyclidine: Novel targets for the treatment of drug psychosis and schizophrenia. *Curr Pharm Res* 2002; 8(2): 147-153.
63. JIMÉNEZ-LERMA JM, CALLE R, SANZ J, GUTIÉRREZ-FRAILE, M. Ecstasy induced psychotic disorder: A six months follow-up study. *European Addiction Research*, 2002, 8, 3
64. KALIVAS PW, PIERCE RCH, SORG BA. Papel de la sensibilización en la paranoia y las psicosis inducidas por psicoestimulantes. En Palomo T, Beninger RJ,

Jiménez-Arriero MA, Archer T (eds). Trastornos Esquizopercóticos, Madrid, Ed Síntesis, 2000, 85-93.

65. KAVANAGH D, MCGRATH J, SAUNDERS J, DORE G, CLARK D. Substance Misuse in patients with schizophrenia. *Drugs* 2002, 62(5):743-755.

66. KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., MERIKANGAS, K. R. & WALTERS, E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005a.,62, 593-602.

67. KESSLER, R. C., CHIU, W. T., DEMLER, O., MERIKANGAS, K. R. & WALTERS, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005b. 62, 617-27.

68. KHANTZIAN EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142(11):1259-64.

69. KOOB GF, VOLKOW ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug, 3(8):760-773.

70. 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(1):50-61.

71. KRYSTAL JH, D'SOUZA DC, MADONICK S, ET AL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999, 35 Suppl. 6: S35-49.

72. LANDABASO M, IRAURGI I, JIMÉNEZ-LERMA JM, HORMAECHEA JA, SANZ J, LARRAZABAL A, AIZPURU A, GUTIÉRREZ-FRAILE M. Olanzapina y consumo de cocaína en programa de mantenimiento con Metadona: Nuevos resultados. *Psiquiatría Biológica* 2003, 10, 5: 160-164. ISSN: 1134-5934 (AR).

73. LANDABASO M, GUTIÉRREZ M. Trastornos psicóticos en patología dual. *Monografías de Psiquiatría* 2004, 4, 23-29. ISSN: 0214-4220 (AR).

74. LANDABASO VAZQUEZ MIGUEL, IRAURGI CASTILLO JOSEBA, JIMENEZ LERMA JUAN MANUEL, HORMAECHEA BELDARRAIN JOSE ANTONIO, GUTIERREZ FRAILE MIGUEL. Clinical trial on the use of olanzapine in reducing the consumption of cocaine in methadone Maintenance Programmes. *Heroin Addiction Related Clinical Problems*, 2009. 11 (2):21-30,

75. LEUCHT S, PITSCHER-WALZ G, ABRAHAM D, ET AL. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999, 35(1):51-68.

76. LEUCHT S, WAHLBECK K, HAMANN J, KISSLING W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*.2003, 361(9369):1581-9.

77. LEVIN FR, EVANS SM, COOMARASWAMMY S, COLLINS DE, REGENT N, KLEBER HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *AM J Drug Alcohol Abuse* 1998, 24:343-60.
78. LINDENMAYER JP, ISKANDER A, PARK M, APERGI FS, CZOBOR P, SMITH R, ALLEN D: Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenics: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:521-527.
79. MACHIELSEN MWJ, VELTMAN DJ, VAN DEN BRINK W, DE HAAN L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. *Schizophr Res.* 2018 Apr,194:32-38.
80. MARCUS P, SNYDER R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *Am J Psychiatry* 1995, 152:959.
81. McEVOY J, FREUDENREICH O, MCGREE M. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995, 37:550-2.
82. MELTZER HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21:106S-115S.
83. MINISTERIO DE SANIDAD, P. S. E. I. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013. In: MINISTERIO DE SANIDAD, P. S. E. I. (ed.). Madrid.
84. MINISTERIO DE SANIDAD. Orientaciones para la coordinación e integración de las redes de salud mental y adicciones” desarrollado dentro del área de interés definida como Patología Dual DE LA ESTRATEGIA EN SALUD MENTAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. 2013-2015.
85. MISRA L, KOFOED L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry* 1997, 154:1170.
86. MUGURUZA C, MORENO JL, UMALI A, CALLADO LF, MEANA JJ, GONZALEZ-MAESO J. Dysregulated 5-HT(2A) receptor binding in postmortem frontal cortex of schizophrenic subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013, 23:852–64.
87. MÜLLER-VAHL KR, EMRICH HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2008 Jul, 8(7):1037-48. doi: 10.1586/14737175.8.7.1037. Review.
88. NEGRETE JC, Clinical Aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2003, 48 (1): 14-20.
89. OCHOA E. Tratamiento de los trastornos psicóticos (esquizofrenia) en sujetos con trastornos por abuso de sustancias. Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J (eds). *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid, Ed. Médica Panamericana, 2001, 331-356.
90. PEREIRO, C., PINO, C., FLOREZ, G., ARROJO, M., BECONA, E. & GROUP, C. Psychiatric Comorbidity in Patients from the Addictive Disorders Assistance Units of Galicia: The COPSIAD Study. *PLoS One*, 2013, 8, e66451.

91. POTVIN S, STIP E, LIPP O, ELIE R, MANCINI-MARIÉ A, DEMERS MF, ROY MA, BOUCHARD RH, GENDRON A. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jul, 22(7):1277-85.
92. PUIGHERMANAL E, BUSQUETS-GARCIA A, GOMIS-GONZÁLEZ M, MARSICANO G, MALDONADO R, OZAITA A. Dissociation of the pharmacological effects of THC by mTOR blockade. *Neuropsychopharmacol.* 2013, 38:1334–43.
93. PURDON SE, JONES BD, STIP E, LABELLE A, ADDINGTON D, DAVID SR, BREIER A, TOLLEFSON GD (Canadian Collaborative Group for Research in Schizophrenia) : Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:249-258.
94. REGIER, D. A., NARROW, W. E. & RAE, D. S. 1990. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res*, 24 Suppl 2, 3-14.
95. REY J. Cannabis and mental health. *BMJ* 2002, 325:1183-4.
96. RIES RK: Serial, parallel and integrated models of dual diagnosis treatment. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 1992, 3(1): 173-180.
97. RONCERO, C., VEGA, P., MARTINEZ-RAGA, J., BARRAL, C., BASURTE, VILLAMOR, I., RODRIGUEZ-CINTAS, L., MESIAS, B., GRAU-LOPEZ, L., CASAS, M. & SZERMAN, N. Professionals' perceptions about healthcare resources for co-occurring disorders in Spain. *Int J Ment Health Syst*, 1992. 8, 35.
98. RONCERO C, SZERMAN N, TERÁN A, PINO C, VÁZQUEZ JM, VELASCO E, GARCÍA-DORADO M, CASAS M. Professionals' perception on the management of patients with dual disorders. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Sep 19, 10:1855-1868. eCollection 2016.
99. ROSENHECK R, DUNN L, PESZKE M, ET AL. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 56(1):88-93.
100. RUBIO G, LOPEZ MUÑOZ F, ALAMO C, SANTO DOMINGO J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid, Ed Médica Panamericana, 2002, 477-487.
101. 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 Jul; 51(8):531-9.
102. RUGGERI, M., LASALVIA, A., DALL'AGNOLA, R., VAN WIJNGAARDEN, B., KNUDSEN, H. C., LEESE, M., GAITE, L. & TANSELLA, M. Development, internal consistency and reliability of the Verona Service Satisfaction Scale--European Version. EPSILON Study 7. *European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Br J Psychiatry Suppl.* 2000. s41-8.

103. RUSH, B. & KOEGL, C. J. Prevalence and profile of people with co-occurring mental and substance use disorders within a comprehensive mental health system. *Can J Psychiatry*, 2008,53, 810-21.
104. SAN L, ARRANZ B, DUEÑAS R. Psicosis y dependencia de sustancias. Actualización en psicosis. En: Pichot P, Ezcurra J, Gonzalez Pinto, Gutierrez Fraile M (Eds). Madrid: Aula Médica, 2000, 231-246.
105. SAN L, TORRENS M. Tratamiento de las psicosis inducidas por drogas. En Rubio G, Lopez Muñoz F, Alamo C, Santo Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid, Ed Médica Panamericana, 2002, 477-487.
106. SAN MOLINA, L. Consenso de la SEP sobre Patología dual. In: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PSIQUIATRÍA (ed.) *Psiquiatría Editores SL*. Barcelona, 2004
107. SAN MOLINA L, DUEÑAS HERRERO ROSA M, B. Aspectos generales de la patología dual. *Monografías de Psiquiatría*. Vol. 16, Número 4, 2004
108. SALYERS MP, MUESER KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001, 48(1):109-23.
109. SEVY S, ROBINSON DG, SUNDAY S, NAPOLITANO B, MILLER R, MCCORMACK J, KANE J. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res*. 2011 Aug 15;188(3):310-4. doi: 10.1016/j.psychres.2011.05.001. Epub 2011 Jun 1.
110. SIGMON SC, STEINGARD S, BADGER GJ, ET AL. Contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness: a feasibility study. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000, 8:509-17.
111. SMELSON DA, LOSONCZY MF, DAVIS CW, KAUNE M, WILLIAMS J, ZIEDONIS D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry*. 2002 Sep, 47(7):671-5.
112. SMELSON DA, ZIEDONIS D, WILLIAMS J, LOSONCZY MF, WILLIAMS J, STEINBERG ML, KAUNE M. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Feb, 26(1):9-
113. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DUAL. Propuesta a la Sociedad Española de Patología Dual a la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. 2009
114. SOYKA M, WEGNER U, MOELLER HJ. Risperidone in Treatment-refractory Chronic Alcohol Hallucinosis. *Pharmacopsychiatry* 1997, 30:135-6.
115. SPRECKELMEYER KN, PAULZEN M, RAPTIS M, BALTUS T, SCHAFFRATH S, VAN WAESBERGHE J, ZALEWSKI MM, RÖSCH F, VERNALEKEN I, SCHÄFER WM, GRÜNDER G. opiate-induced dopamine release is modulated by severity of alcohol dependence: an [(18)F]fallypride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 15, 70(8):770-6.

116. SWENDSEN J, BEN-ZEV D, GRANHOLM E, Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Feb;168(2):202-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030463. Epub 2010 Nov 15.
117. SZERMAN N, VEGA P, GRAU-LÓPEZ L, BARRAL C, BASURTE-VILLAMOR I, MESÍAS B, ET AL. Need of specific resources for patients with dual pathology in Spain. Results of an observational study. *J Dual Diagn*. 2014;10(2):84-90.
118. SZERMAN N, MARTÍNEZ-RAGA J. Dual disorders: two different mental disorders? *Advances in Dual Diagnosis*. 2015;8(2):61-4.
119. SZERMAN, N., HARO, G., MARTÍNEZ-RAGA J., CASAS, M. Comorbilidad. Patología Dual (patología psiquiátrica). En *Manual de Trastornos Adictivos*, 2ª Edición, Julio Bobes, Miguel Casas y Miguel Gutiérrez (Eds), 111-118, Enfoque Editorial, 2011
120. SZERMAN N, PERIS L. Precision Psychiatry and Dual Disorders. *J Dual Diagn*. 2018 Oct-Dec, 14(4):237-246.
121. SZERMAN, N. 2012. Patología dual protocolos de intervención: introducción a la conceptualización de la patología dual. SEPD. 2012
122. SZERMAN, N., VEGA, P., GRAU-LÓPEZ, L., BARRAL, C., BASURTE-VILLAMOR, I., MESÍAS, B., RODRÍGUEZ-CINTAS, L., MARTÍNEZ-RAGA, J., CASAS, M. & RONCERO, C. Dual Diagnosis Resource Needs in Spain: A National Survey of Professionals. *Journal of Dual Diagnosis*, 2014, 10, 84-90.
123. Ruíz P et al. Rethinking dual disorders/pathology. *Addict Disord*
124. *Their Treat*. 2013;12(1): 1-10. doi: 10.1097/ADT.0b013e31826e7b6a
125. SZERMAN N, MARTINEZ-RAGA J, PERIS L. ET AL. Rethinking Dual Disorders. *Addictive Disorders & Their Treatment*. Epub ahead August 2012
126. TAMMINGA CAROL A. Real-Time Monitoring by patients. Editorial 2011 in Review, *American Journal of Psychiatry* 2011, 168: 1243-1244.
127. TETER CHJ, GUTHRIE SK. A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. *Pharmacotherapy* 2001, 21(12): 1486-1513.
128. TORRENS, M., ROSSI, P. C., MARTINEZ-RIERA, R., MARTINEZ-SANVISENS, D. & BULBENA, A. 2012. Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Subst Use Misuse*, 47, 1005-14.
129. UJIKE H. Stimulant induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitisation. *Curr Psychiatry Rep* 2002, 4(3): 177-184.
130. 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.

131. VAN NIMWEGEN LJ, DE HAAN L, VAN BEVEREN NJ, VAN DER HELM M, VAN DEN BRINK W, LINSZEN D. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Can J Psychiatry*. 2008 Jun, 53(6):400-5.
132. VÁZQUEZ VÁZQUEZ, J. M., LEÓN, I., FOS, C., LÓPEZ GARCÍA, F. J. & PÉREZ ANTÓN, F. Evaluación de la prevalencia de trastornos mentales Eje I- Eje II como diagnóstico adicional en una muestra de población de pacientes con trastorno por uso de sustancias tratados en un centro ambulatorio y Análisis sociodemográfico de la muestra. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2007, 35, 1-229.
133. VÁZQUEZ, J. M., FOS, C., LÓPEZ GARCÍA, F. J. & PÉREZ ANTÓN, F. Prevalencia de Patología Dual en nuevos pacientes admitidos a tratamiento en un centro ambulatorio de asistencia a las Drogodependencias. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2010, 3, 161.
134. VERGARA-MORAGUES, E., GONZALEZ-SAIZ, F., LOZANO, O. M., BETANZOS ESPINOSA, P., FERNANDEZ CALDERON, F., BILBAO-ACEBOS, I., PEREZ GARCIA, M. & VERDEJO GARCIA, A. Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: substance-induced versus independent disorders. *Psychiatry Res*, 2012, 200, 734-41.
135. VERHEUL, R. Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*, 2001, 16, 274-82.
136. VOLKOW, N. D. Addiction and Co-occurring mental disorders. Director's perspective. *NIDA Notes*, 21, 2. (2007).
137. VOLKOW. NIDA Research Reports Series, Comorbidity: Addiction and other mental illnesses, 2010
138. VOLKOW ND, TOMASI D, WANG GJ, et al Positive emotionality is associated with baseline metabolism in orbitofrontal cortex and in regions of the default network. *Mol Psychiatry*. 2011 Aug, 16(8):818-25.
139. VOLKOW, N. D. Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, 1181-3.
140. VOLKOW ND, BOYLE M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry*. 2018 Aug 1, 175(8):729-740.
141. VOLKOW ND, MICHAELIDES M, BALER R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1, 99 (4):2115-2140.
142. WAHLBECK K, CHEINE M, ESSALI A, ET AL. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999, 156(7):990-9.
143. WALLACE C, MULLEN P, BURGESS P, ET AL. Serious criminal offending and mental disorder. Case linkage study. *BJ Psychiatry*. 1998, 172, 477-484.
144. WALSH E, BUCHANAN A AND FAHY T. Violence and schizophrenia: examining the evidence. *BJ Psychiatry* 2001, 180, 490-495.

145. WESTERMEYER, J. Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *Am J Addict*, 2006, 15, 345-55.
146. WILENS, T. E. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68 Suppl 11, 4-8.
147. WOBROCK T, SOYKA M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1, 32(6):1375-85.
148. YOVELL Y, OPLER LA. Clozapine reverse cocaine craving in a treatment resistant mentally ill chemical abuse: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:591-2.
149. ZAMMIT S, ALLEBECK P, ANDREASSON S, LUNDBERG I, LEWIS G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002, 325:1199-201.
150. ZEHRA A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, Wang GJ.
151. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018 Dec, 13(4):438-452.
152. ZIMMET SV, STROUS RD, BURGESS ES, KOHNSTAMM S, GREEN AL. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schoaffective disorders: A retrospectiva survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20:94-8.

**CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO DEL
PROFESOR MIGUEL GUTIERREZ FRAILE EN LA REAL
ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO/EUSKAL
HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA.**

**POR EL EXCMO. SR. PROF. DR. D. JULIO BELARMINO
BOBES GARCÍA**

**PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS.**

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos.
Compañeros, amigos, Sras. y Sres.

Es para mí un gran Honor contestar al Discurso de mi amigo y compañero, el Prof. Miguel Gutiérrez Fraile con motivo de su Ingreso en la Real Academia de Medicina del País Vasco. En esta tarde acuden a mí memoria muchísimos recuerdos compartidos con el nuevo académico a lo largo y ancho de nuestras comunes trayectorias vitales y profesionales, que hacen especialmente emotivo y entrañable este Acto Académico.

El nuevo académico nació en Vitoria el 2 de mayo de 1948, en aquellos tiempos fiesta nacional, lo que sin duda, imprime carácter. Su infancia y adolescencia transcurrió en su ciudad natal en el seno de una familia numerosa con abundantes antecedentes médicos constituyendo con sus cinco generaciones la saga de médicos más antigua de Alava y una de las más antiguas del País Vasco. Realizó su enseñanza primaria y bachiller en el Instituto Ramiro de Maeztu de su ciudad natal. Posteriormente, tras efectuar el examen preuniversitario en la Universidad de Valladolid, inició sus estudios de Medicina en la Universidad de Zaragoza. En este tiempo, ya mostró interés por la psiquiatría y en consecuencia estuvo como alumno interno en la cátedra de Psiquiatría del Profesor Rey Ardid, bajo la batuta del profesor Antonio Seva, luego catedrático de la misma universidad. Finalizó la carrera en 1973 concluyendo sus estudios con la calificación de sobresaliente en el examen de Grado de Licenciatura. Inclinado vocacionalmente por la psiquiatría, se integró en ese mismo año en el equipo del profesor José Guimón en la recién creada Facultad de Medicina de la Universidad de Bilbao, colaborando en la docencia teórica y práctica de psicología médica y psiquiatría. Fue su primer discípulo. A partir de ahí, inicia su carrera profesional tanto en lo que se refiere a la docencia como a la asistencia e investigación hasta alcanzar los máximos niveles esperables. Realizó su especialidad de psiquiatría en el marco del hospital Civil de Basurto en Bilbao y la Facultad de Medicina de la Universidad de Bilbao, en Leioa, entre 1973 y 1977. Bajo la dirección del profesor José Guimón adquirió la condición de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco, en 1978, con la calificación de "Sobresaliente Cum Laude". Tesis original que constituyó posteriormente uno de los primeros trabajos publicados en España en relación a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Para ello, realizó una estancia en New York University con los profesores A. J. Friedhoff y M. Alpert. Ambos, después, profesores honorarios de la Universidad del País Vasco. Permaneció en el Hospital Civil de Basurto como médico agregado (1973-1977) y como médico adjunto (1977-1980), contribuyendo junto al profesor Guimón de una manera decisiva a la creación del servicio de psiquiatría del citado hospital. En 1980, ganó por concurso una plaza en La Residencia Provincial Santa María de Las Nieves, luego Hospital Psiquiátrico de Alava, donde mostrando una iniciativa singular y gran capacidad organizativa, además de colaborar de forma decisiva en la implantación del modelo "*Psiquiatría Comunitaria*" en Alava, puso los cimientos para desarrollo del servicio de Salud Mental de Alava, con especial referencia a la red asistencial de drogodependencias, pionera y de las más completas de España.

A fin de actualizar sus conocimientos, en 1981 se desplazó nuevamente a New York para visitar, con la inestimable colaboración del Profesor M. Trujillo, profesor de psiquiatría en la Universidad de New York y jefe de servicio de psiquiatría del Bellevue Hospital de la misma ciudad, numerosos centros de tratamiento de adictos a drogas. En este sentido durante años impartió charlas y cursos, además de realizar asesorías directas, para la creación de servicios de toxicomanías en España. En 1983, en pleno desarrollo de la psiquiatría en Alava, colabora en el diseño y desarrollo del nuevo servicio de psiquiatría en el Hospital General Santiago Apóstol y obtiene por concurso público la plaza de jefe del servicio de psiquiatría, es el jefe de servicio más joven, 35 años, del citado hospital. Ya desde su inicio, se consigue por parte de la Comisión nacional correspondiente la acreditación docente para formación MIR y PIR y se inicia la conformación de un competente equipo que tendrá proyección nacional e internacional.

En 1998, a instancias del entonces Consejero de Sanidad del Gobierno Vasco, D. Iñaki Azkuna, va en comisión de servicios al Hospital de Cruces en Baracaldo (Vizcaya) con el fin de crear un servicio de psiquiatría en el mismo. Tras acreditar el servicio como docente, conforma, no sin dificultades, un potente equipo y permanece allí hasta el año 2007 en el que regresa a su puesto en Vitoria. Aquí de nuevo, participa activamente en el proceso de integración de los hospitales de Txagorritxu y Santiago, dando lugar al Hospital Universitario de Alava donde permanece como Jefe de Servicio de Psiquiatría hasta noviembre de 2019.

Desde el punto de vista de su actividad docente, imparte clases de Psicología Médica y Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco durante 45 años ininterrumpidos en Bilbao y Vitoria-Gasteiz. Desde 1973 a 2018, han pasado por sus manos, médicos de las primeras 45 promociones de la Facultad de Medicina del País Vasco. Tras ocupar diversos puestos docentes, accede a la carrera universitaria como Profesor Titular de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco, por concurso oposición nacional, en 1989 y a Catedrático de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco, por concurso oposición nacional, en 2001. Profesor muy apreciado, es nombrado “*padrino de honor*” de la cuadragésima quinta promoción de médicos de la Facultad de Medicina y Odontología del País Vasco. Momentos memorables para él, en la medida que siempre ha tenido un gran sentido familiar, fueron la imposición de becas a sus hijos Ignacio en 1999 y Marta en 2019, que junto con Miguel y Rafael completan una fratría de excelentes personas, en las respectivas ceremonias de finalización de sus carreras. Su implicación en el desarrollo de la Facultad de Medicina hace que haya pertenecido al claustro en varias ocasiones, desempeñando su labor como Director de la Unidad Docente de Medicina de Vitoria-Gasteiz, como miembro de la Junta de Campus de Alava desde el año 2006 al 2018 y como Vicedecano de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco (2014-2018).

Ha sido Presidente o Miembro Titular en 30 Tribunales Evaluadores de Tesis Doctorales y ha formado parte de 10 Tribunales a plazas de Cuerpos

Docentes del Estado dentro del Área de Psiquiatría. Ha dirigido numerosos cursos de Doctorado.

En el plano institucional, su carrera no es menos brillante y así ha sido vocal de la Comisión Nacional de Psiquiatría del Consejo General de Especialidades Médicas, en dos periodos, como representante del Ministerio de Sanidad, 1997-2006 y como representante del Consejo General de Colegios de Médicos de España, 2007-2013.

Ha sido también, Adjunto a la presidencia del Area Neurociencias del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006-2008.

Perteneció al *Consejo Asesor Drogodependencias* de Euskadi. Comisión Técnica. Gobierno Vasco. 1990-1995.

Miembro de la Estrategia de Salud Mental del Ministerio de Sanidad de España, 2014-2016.

Es Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Alava desde 2009.

Pertenece al *Consejo Asesor de Salud Mental* del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco desde 2014.

Su relación con el mundo de la investigación es intensa y brillante y ha sido:

Evaluador del Area de Neurociencias del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo 2000-Actualidad

Evaluador ANEP (Agencia Nacional de Evaluación y prospectiva). Ministerio de Educación y Ciencia. 2007-Actualidad

Investigador de Redes Cooperativas Temáticas de Investigación en Psiquiatría. REM-TAP, nodo Universidad País Vasco, 2005-2006

Investigador responsable del área de psiquiatría del Grupo UPV del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), investigador principal, Profesor J. Meana, del Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. (2007-Actual). Cabe señalar en este punto, su magnífica colaboración con el Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco desde 1980 con el Profesor Jesús García Sevilla hasta ahora con el profesor Javier Meana, por cierto alumno suyo en su día.

Investigador de Referencia de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. (2007-Actualidad).

Investigador Principal del Grupo de Investigación consolidada, GIU12/76 de la Universidad País Vasco. (2011-2014).

Investigador Principal de la UFI (Unidad Fomento Investigación) de la Universidad del País Vasco. (2011-2014).

Ha participado en más de 20 Proyectos de Investigación Financiados

Tiene 4 tramos de investigación, 3 de seis y uno de 12 años, reconocidos por la Agencia Nacional de Evaluación del Conocimiento (ANECA), es decir 30 años de dedicación reconocida a la investigación de calidad en psiquiatría y próximamente (diciembre de 2020) estará en condiciones de solicitar un quinto tramo.

Tiene 22 premios de investigación.

Director de 17 tesis doctorales.

Autor de 109 publicaciones en revistas nacionales y 120 trabajos en revistas internacionales de impacto, ofreciendo un impacto acumulado de más de 240 puntos de acuerdo al Science Citation Index (SCI).

Investigador destacado en el portal internacional Research Gate

Autor o editor de 45 libros con ISBN y 119 capítulos de libros.

Ha presentado, junto con su equipo investigador, 440 ponencias o comunicaciones en congresos nacionales o internacionales.

Ha impartido conferencias en Argentina, Chile, Peru, Venezuela, Colombia, Cuba, Guatemala, Portugal, etc

Pertenece a los Comités Editoriales de numerosas revistas de la especialidad

Un aspecto importante en la vida profesional del nuevo académico es su vinculación a las sociedades profesionales. Cuestión aparte su pertenencia al Ilustre Colegio de Médicos de Alava que ya se ha dicho, siempre ha estado en las principales iniciativas que en este sentido ha habido en la profesión:

Miembro de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, desde 1980

Patrono de la Fundación CITRAN. Barcelona. 1986

Socio Fundador y Presidente de la Asociación Vasca de Salud Mental, (1980-1982) y socio en activo.

Socio Fundador y Presidente de la Sociedad Española de Toxicomanías, (1988-1990) y socio en activo.

Socio Fundador y Presidente de la Sociedad Vasconavarra de Psiquiatría (1994-1996) y socio en activo.

Vice-Presidente de la Sociedad Española de Psiquiatría, (2008-2012).

Presidente de la Sociedad Española de Psiquiatría, (2012-2016).

Patrono de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. Madrid. (2008-2019).

A lo largo de su carrera ha recibido numerosos premios y distinciones de sociedades profesionales nacionales e internacionales.

Socio de Honor de la Asociación Gallega de Psiquiatría, 2009

Socio de Honor de la Asociación Mundial de Psiquiatría (World Psychiatric Association), 2014

Presidential Commendation del Presidente de la World Psychiatric Association, 2014

Socio de Honor de la Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (SONEPSYN), Santiago de Chile, (Chile), 2015

Socio de Honor de la Asociación Peruana de Psiquiatría (APP), Lima (Peru), 2016

Socio de Honor de la Asociación Psiquiátrica de América Latina, (APAL) Antigua (Guatemala), 2016

Socio de Honor de la Sociedad Cubana de Psiquiatría, La Habana, Noviembre de 2016

Su capacidad organizativa es de las más destacadas del país y así le ha sido reconocido. Ha organizado 84 eventos profesionales o congresos, de la especialidad de psiquiatría, entre ellos seis congresos nacionales de psiquiatría (Vitoria-Gasteiz, 1989, Vitoria-Gasteiz, 1991, Bilbao, 2004 y Bilbao, 2012), un congreso mundial de la Asociación Mundial de Psiquiatría (World Psychiatric Association-WPA), Madrid, 2014, como co-chairman, un congreso europeo de la European Psychiatric Association-EPA, Madrid, 2016, como co-chairman

Por ello fue distinguido por el Ayuntamiento de Vitoria-Gasteiz como uno de los más importantes organizadores de congresos en Vitoria-Gasteiz (28 años consecutivos organizando el Curso Nacional de Actualización en Psiquiatría al que acuden 500 profesionales anualmente, más dos congresos nacionales de psiquiatría y otras reuniones menores), 2015, y por el Ayuntamiento de Madrid por la organización de eventos importantes que promocionan la ciudad (Presidente Congreso Mundial de Psiquiatría, 7.000 asistentes, 2014 y Presidente Congreso Europeo de Psiquiatría, 4.000 asistentes, 2016)

Está en posesión de la Orden Civil de Sanidad a Título de Encomienda, otorgada por el ministerio de Sanidad e Igualdad en Madrid, 2016, justificada en una larga trayectoria asistencial, docente e investigadora con especial referencia a su capacidad organizativa de centros y equipos profesionales en el ámbito de la red asistencial pública del País Vasco.

En el plano humanístico, el Profesor Miguel Gutiérrez participa de forma activa en numerosas iniciativas y pertenece a asociaciones como las siguientes:

Socio Fundador de la Asociación Africanista Manuel Iradier de Vitoria-Gasteiz, 2000

Socio Supernumerario de la Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, 2008

Socio de Número de la Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, 2016

Socio Fundador de la Sociedad Geográfica “La Exploradora” de Vitoria-Gasteiz, 2018

Es también articulista frecuente en medios de comunicación, abordando temas complejos cuando no polémicos y autor de libros enmarcados en narrativa de viajes.

Bien, tras estas observaciones en relación a su trayectoria personal y profesional, corresponde ahora analizar el discurso del nuevo académico.

Desde el punto de vista conceptual, define la Patología Dual como la comorbilidad de un trastorno adictivo por uso de sustancias y otro trastorno psiquiátrico en el mismo individuo según definición de la World Health Organisation (WHO) y asume que la Patología Dual no es la suma de los trastornos sino que es una nueva entidad nosológica donde existe una sinergia de la sintomatología de ambas patologías, con una importante modificación de la patoplastia, de su expresión clínica.

Tras comentar algunos de los estudios más representativos, tanto internacionales como nacionales, dice que se trata de una patología emergente con una presencia epidemiológica importante pero que a día de hoy, no existe un sistema de información que recoja datos de prevalencia sobre patología dual en nuestro país, lo que hace difícil establecer la auténtica magnitud del problema.

En lo que hace referencia a la etiología de la patología dual, ha propuesto que todas las enfermedades mentales son enfermedades cerebrales y estas podrían llegar a clasificarse en dos grandes apartados: las *enfermedades del neurodesarrollo* y las *enfermedades neurodegenerativas*. Aboga por comprender los trastornos mentales, incluyendo la patología dual, como trastornos de sistemas y circuitos cerebrales causados por el desarrollo, marcados por la interrelación entre genética y experiencia. Considera que las limitaciones en la neuroplasticidad cerebral son una de las bases moleculares y celulares subyacentes a la neurobiología de las enfermedades mentales de mayor importancia. La neuroplasticidad surge como un nuevo paradigma para entender y tratar los problemas de salud mental. Señala como, desde el punto de vista neurobiológico, el centro de atención se desplaza desde el paradigma clásico centrado en las “drogas” hacia un nuevo paradigma centrado en la “vulnerabilidad individual”. Propone que el abuso repetido de sustancias impulsa cambios neurobiológicos en el cerebro que se pueden separar en tres etapas distintas, cada una de las cuales perpetúa el ciclo de adicción. Tanto extractos de cannabis como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) pueden desencadenar síntomas psicóticos y empeorar los síntomas en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, aún se desconocen los mecanismos moleculares que subyacen a esta relación. Comenta un mecanismo molecular plausible que explicaría la relación que existe entre el consumo habitual de cannabis y el aumento de riesgo de desarrollar psicosis o esquizofrenia.

A la pregunta ¿Por qué el diagnóstico de patología Dual es más frecuente? Responde, porque cada vez hay mayores conocimientos científicos y mejores instrumentos de diagnóstico y tratamiento, mayor concienciación y conocimiento de los profesionales y mayor accesibilidad a los recursos específicos para ello. Además, se consumen sustancias con perfil más psicopatógeno (más consumo de estimulantes y psicodislépticos), sustancias que son capaces de producir más trastornos psiquiátricos “per se”.

El consumo de sustancias psicoactivas es muy elevado en sujetos que presentan un primer episodio psicótico, y es superior al observado en la población general. El cannabis es, indiscutiblemente, la sustancia más utilizada por este tipo de pacientes. Su consumo aumenta, en sujetos vulnerables, el riesgo relativo de presentar un episodio psicótico, a través de un mecanismo de interacción gen-ambiente. Existe una fuerte relación entre consumo de cannabis y la aparición precoz de psicosis lo que confirma la peligrosidad del consumo de cannabis en jóvenes. Este aumento del riesgo es dosis dependiente (a mayor consumo de cannabis, mayor es el riesgo de psicosis). Los sujetos con un PEP (Primer Episodio Psicótico) que consumen cannabis presentan además un debut más temprano de la enfermedad y una peor adherencia al tratamiento, lo que se traduce en una evolución más tórpida del trastorno y un peor pronóstico.

Las alteraciones del sistema endocannabinoide (ECS) pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y hay resultados que resaltan la importancia de los efectos pro-psicóticos del consumo exógeno de cannabis sobre el ECS en ciertos sujetos.

La probabilidad de TUS en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se asocia con los mismos factores que en la población general: joven, sexo masculino, desempleo, bajo nivel de educación, historia de personalidad antisocial, trastornos de conducta y problemas familiares. Tanto la clínica como el tratamiento de los trastornos psicóticos en patología dual constituyen un reto diagnóstico y terapéutico.

La Patología Dual debe considerarse dentro de las patologías mentales graves y resistentes a los tratamientos convencionales. Incluye a un grupo de pacientes con patología mental grave, evolución tórpida, mala calidad de vida, elevada morbilidad y un consumo elevado de recursos sanitarios y sociales. Por todo ello es fundamental su abordaje desde la Sanidad Pública, y en concreto desde la Salud Mental.

El uso de sustancias recreacionales interacciona con los antipsicóticos y potencia los efectos adversos y el incumplimiento terapéutico.

Los equipos multidisciplinares constituyen la infraestructura básica del modelo comunitario de atención para los pacientes con Patología Dual. De esta manera podremos garantizar un tratamiento realmente integral del enfermo con Patología Dual.

El tratamiento farmacológico es en general similar al que se realiza en los pacientes con esquizofrenia sin TUS. Se deben tener en cuenta una serie de consideraciones como son la alta sensibilidad a los AP en estos pacientes, las interacciones recíprocas entre los AP y las sustancias de abuso y por último las altas tasas de incumplimiento terapéutico. Presta atención a la utilidad de los

antipsicóticos atípicos o de segunda generación (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina)

Dentro de lo que son los abordajes psicosociales de la Patología Dual, destaca intervenciones motivacionales, estrategias cognitivo-conductuales, programación de las estrategias de rehabilitación, para, finalmente, señalar que las intervenciones psicoterapéuticas específicas para los trastornos mentales graves con uso de sustancias se encuentran todavía en sus primeros pasos.

Llama la atención sobre la necesidad de investigar aspectos etiopatogénicos, diagnósticos, clínicos, de tratamiento y legales de la Patología Dual, incluyendo las adicciones comportamentales.

Como conclusiones, establece que la Patología Dual es un importante problema actual y que los trastornos mentales graves y las adicciones son enfermedades cerebrales. Que es un problema emergente cuya frecuencia no está muy bien estudiada, de etiopatogenia no bien conocida, de diagnóstico complejo y tratamiento que no ofrece resultados satisfactorios. Llama finalmente la atención sobre la necesidad de mejorar los modelos organizativos asistenciales, en general, muy deficientes y estimular la investigación.

En definitiva, una magnífica y sensata síntesis actual sobre el tema, por la **cual no puedo por menos que felicitar al nuevo académico.**

HE DICHO.

PROF. JULIO BERLAMINO BOBES GARCIA
PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA MEDICINA DEL PRINCIPADO DE
ASTURIAS.



BILBAO

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

BILBAO

MMXX