



Trastornos del ánimo y trastornos por uso de sustancias: Una comorbilidad compleja y frecuente

Mood disorders and substance use disorders: A complex and frequent comorbidity

Carlos Ibáñez^{a,b,c✉}, Jorge Cáceresa, Roberto Brucher^b, Daniel Seijas^b

^a Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Hospital Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^b Departamento de Psiquiatría. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19 11 2019.
Aceptado: 22 02 2020.

Palabras clave:

Trastorno por consumo de sustancias, comorbilidad, trastorno del ánimo, patología dual, trastorno bipolar, depresión, diagnóstico, tratamiento, adicciones.

Key words:

Substance use disorder, dual disorders, comorbidity, mood disorder, bipolar disorder, depression, diagnosis, treatment, addiction

RESUMEN

La comorbilidad entre trastornos del ánimo (TA) y trastornos por uso de sustancias (TUS) es frecuente, empeora el pronóstico de ambos cuadros y dificulta su tratamiento. El reconocimiento y manejo de síntomas anímicos en usuarios de sustancias significa un desafío en la práctica clínica.

Si bien existen los trastornos anímicos secundarios a la patología por consumo, la evidencia muestra que la mayor parte de las veces en que ambas patologías coexisten, el trastorno anímico es primario, por lo tanto, el uso de sustancias activo no debiese impedir un tratamiento oportuno del TA, sin descuidar el manejo específico del uso de sustancias, ya que el tratamiento del cuadro afectivo por sí sólo no resuelve el TUS. Existe acuerdo en la necesidad de realizar un tratamiento integrado de ambos trastornos, que incorpore intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas ya validadas para el tratamiento de ambos trastornos por separado, y especialmente aquellas que han mostrado efectividad en la comorbilidad. El tratamiento debe tener un enfoque en la recuperación, que promueva la adherencia y reinserción social. Se requiere mayor investigación sobre el pronóstico y el tratamiento de la comorbilidad entre Trastorno anímicos y por uso de sustancias, y el fortalecimiento de la red de salud general y salud mental en la pesquisa y manejo de estos cuadros.

SUMMARY

Comorbidity between Mood Disorders (MD) and Substance Use Disorders (SUD) are common and it worsens the prognosis of both conditions. The recognition and management of mood symptoms in SUD patients is a usual challenge in clinical practice. As opposed to the usual belief, most mood disorders in TUS patients are primary disorders and therefore the use of active substances should not prevent timely treatment of MD, without neglecting the specific management of substance use, since that the treatment of the affective condition alone does not resolve your SUD. There is agreement on the need to perform an integrated treatment of both disorders, which incorporates pharmacological and psychotherapeutic interventions already validated for the treatment of both disorders, and especially those that have shown effectiveness in comorbidity. Treatment should have a focus on recovery, which promotes adherence and social reintegration. More research is required on the prognosis and treatment of comorbidity between mood and substance use disorders, and the strengthening of the general health and mental health network in the research and management of these conditions.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: cibanez@hcuch.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.005>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ánimo (TA) y los trastornos por uso de sustancias (TUS) son cuadros altamente prevalentes en la población general y consultante, significan una gran carga de enfermedad a nivel mundial, existiendo una frecuente y estrecha relación entre los TA y los TUS¹. Por una parte, un TA puede facilitar el consumo de sustancias, mientras que un TUS puede a su vez causar o exacerbar síntomas anímicos. Esta comorbilidad -también conocida como "patología dual"- significa un desafío clínico frecuente en la práctica clínica diaria, tanto del punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Las distintas formas clínicas en que puede presentarse una combinación entre los trastornos del ánimo y por consumo de sustancias, identificadas por los manuales de clasificación de trastornos psiquiátricos actuales², pueden ser:

- Trastornos primarios: trastornos del ánimo en un consumidor de sustancias, que no son inducidos por sustancias, es decir, son independientes.
- Síntomas anímicos propios de una intoxicación aguda o síndrome de privación: durante la privación e intoxicación a distintas sustancias, se reportan aumento o disminución del ánimo, ansiedad, irritabilidad, cambios en el sueño entre otros.
- Trastornos inducidos por sustancias: síntomas anímicos de una duración mayor a la característica de los síndromes de intoxicación o de privación por una sustancia.

Estos modos de relación entre trastornos anímicos y por consumo de sustancias no son siempre mutuamente excluyentes, se podrían presentar ya sea simultánea o secuencialmente en un mismo paciente y a menudo se influyen bidireccionalmente³.

ETIOLOGÍA

Entre las hipótesis principales que buscan explicar la alta comorbilidad entre TA y TUS encontramos las siguientes:

1) El TA predispone a que se presente un TUS: Desde el punto de vista comprensivo el uso de sustancias en los pacientes con trastornos anímicos podría ser utilizado para aliviar síntomas depresivos o ansiosos (hipótesis de automedicación)⁴. En el caso de la manía, el consumo podría estar dado por la implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un potencial de consecuencias negativas³.

2) El TUS predispone a que se presente un TA: la administración repetida de drogas genera cambios neuroadaptativos, que presentan elementos comunes con las anomalías características de los trastornos del ánimo⁵.

3) Los TUS y los TA serían expresiones sintomáticas diferentes de anomalías neurobiológicas y predisposiciones genéticas similares, sin que exista una relación causal

entre ambos trastornos⁶. Esta desregulación común, probablemente contribuye a la alta tasa de comorbilidad. Estudios familiares y genéticos han sugerido una considerable superposición e interacción entre ambos, aunque existe aún controversia al respecto⁷.

Desde un punto de vista biológico, estudios neuroendocrinos y de neuroimágenes muestran una desregulación en los sistemas frontal y límbico asociados con estrés y los circuitos de recompensa, tanto en depresión mayor como en TUS⁸. La dopamina, GABA y glutamato, el estrés oxidativo y la inflamación se han identificado como sustratos comunes de la comorbilidad TA y TUS⁷. Por otra parte, la disfunción psicosocial debida tanto a los TA como al TUS, generan, situaciones vitales adversas como desempleo o aislamiento social, incrementando a su vez tanto el riesgo de consumo de sustancias en personas con TA como de estresores psicosociales que predisponen a cuadros anímicos en pacientes con TUS.

EPIDEMIOLOGÍA

La comorbilidad entre TA y TUS es altamente prevalente en la población general y especialmente en población consultante, se asocia a peor pronóstico y curso de la enfermedad¹.

El Trastorno depresivo mayor (TDM) es la comorbilidad más común en pacientes TUS, con prevalencias que oscilan entre el 12 y el 80%, según las características de la muestra estudiada⁹. Los pacientes con Trastorno afectivo Bipolar (TAB) tienen las más altas tasa de comorbilidad con TUS, en comparación con otros diagnósticos del eje 1¹ (Tabla 1).

En contra de la creencia habitual, la mayor parte de los TA en pacientes TUS son primarios. En el estudio NESARC, menos del 1% de las personas que cumplían los criterios para un trastorno del ánimo se trató de un TA inducido por sustancias, en lugar de una exacerbación de un TDM o TAB primario¹.

El TDM primario es más frecuente que el inducido por sustancias¹⁰, a excepción del TUS por alcohol en donde sería más frecuente el TDM inducido¹¹. Del mismo modo, entre un 25%¹² y un 75%¹³ de los TDM diagnosticados inicialmente como inducidos por sustancias, fueron reclasificados como primarios durante el seguimiento durante dos y un año respectivamente.

Es importante destacar que del total de pacientes TUS que consultan en psiquiatría, un 40% presentó además un TA, por lo que se puede inferir que la comorbilidad anímica motiva a los pacientes TUS a buscar ayuda^{1,14}.

Un aspecto interesante de la comorbilidad de TA con TUS es la gradiente, con mayores niveles de TUS para TAB tipo 1, seguido de TAB tipo 2, espectro bipolar y TDM (estudios NCS y NCS-R).

Tabla 1. Prevalencia de comorbilidad entre trastornos del ánimo (TA) y trastorno por uso de sustancias de acuerdo con distintos estudios

COMORBILIDAD	PREVALENCIA
TUS en pacientes con TDM	
Consultantes por TDM, presentaban previamente TU OH	40% ¹⁴
Consultantes por TDM, presentaban una dependencia OH	21% ¹⁴
Consultantes con dependencia OH, sin historia de TDM	±10% ¹⁴
TUS en ptes Trastorno afectivo bipolar (TAB)	
Pacientes TAB, prevalencia de cualquier TUS	36,6 ⁴⁵ a 56,1% ⁴⁴ 60,7% en TAB 1, 48,1% en TAB 2 ⁴⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TU OH previo	58% ¹⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TU drogas previo	37,5% ¹⁴
Pacientes TAB, prevalencia de TUS previo	48% ⁴⁶
Riesgo de TUS OH en pacientes TAB vs pob. gral.	10 veces mayor ⁴⁵
Riesgo de TU otras sustancias en ptes TAB vs pob. gral.	8 veces mayor ⁴⁵
Riesgo de TUS en espectro bipolar vs pob. gral.	4,5 veces mayor ⁴⁵
Riesgo de TUS en bipolar subumbral vs pob. gral.	3,4 veces mayor ⁴⁵
Riesgo de dependencia OH en TAB 1 vs pob. gral.	12,1 veces mayor ⁴⁵
Riesgo de dependencia drogas en TAB 1 vs pob. gral.	18,2 veces mayor ⁴⁵
Trastornos del Ánimo en pacientes con TUS	
Consultantes por TUS, presentaban algún TA	19,7% ¹⁴ a 40% ¹
Consultantes por TU cocaína, presentaban algún TA	9,3% ⁴⁷
Consultantes por TU cannabis, presentaban algún TA	13,2% ⁴⁷
Hospitalizados por TUS, presentaban TDM al ingreso	27-85% ⁴⁸
Hospitalizados por TUS, presentaban TAB I ó II	33% ¹⁹

A mayor gravedad del TA, mayor riesgo de TUS y las personas con TA de inicio precoz tienen las tasas de comorbilidad más altas con dependencias. A la inversa, la comorbilidad con TA es mayor en individuos dependientes de drogas ilegales comparados con dependencia de alcohol, y las personas con múltiples dependencias tienen las tasas de comorbilidades psiquiátricas más altas. Por otro lado, la gran diferencia entre las prevalencias de TUS último año y de vida en pacientes TAB, ha sido interpretada como que el consumo de sustancias se comportaría básicamente siguiendo el curso del TA^{15,16}

IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN

Es probable que tanto TUS como TA ejerzan fuerzas bidireccionales entre sí. Está bien establecido que el TUS comórbido al TAB se asocia a peor pronóstico y malos resultados clínicos, entre ellos, mala adherencia a tratamiento y peor respuesta a fármacos,

lo que sugiere que el TUS sería un marcador de gravedad en el TAB, asociándose también a mayor impulsividad y suicidalidad¹⁷. Al respecto, el riesgo de intentos suicidas en pacientes TAB y problemas con alcohol es casi el doble que el de pacientes TAB sin consumo de alcohol¹⁸. Del mismo modo, es especialmente relevante que pacientes con TUS y TDM tienen mayor riesgo de suicidio, independiente de si el episodio depresivo ocurrió antes o durante el uso de sustancias (Tabla 2).

Lo anterior obliga a los médicos en áreas de adicciones a abordar y manejar los trastornos del ánimo intercurrentes, y viceversa, al evaluar y tratar pacientes con trastornos anímicos se debe indagar y tratar el consumo de sustancias^{1:14}. Esta tarea no siempre resulta sencilla, ya que en muchos de los pacientes, no encontramos períodos de abstinencia suficientemente largos para evaluar los síntomas anímicos en ausencia de consumo¹⁹.

Tabla 2. Complicaciones asociadas a la comorbilidad: Trastorno anímico y trastorno por uso de sustancias

Trastorno Depresivo Mayor	Trastorno Afectivo Bipolar
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de episodios depresivos graves. - Aumento de síntomas somáticos asociados a la depresión. - Mayor riesgo de comorbilidades médicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo de episodios mixtos. - Episodios anímicos más prolongados (remisión más lenta). - Episodios anímicos más graves. - Menores períodos de estabilidad intercrisis. - Mayor riesgo de ciclaje rápido. Mayor riesgo de viraje por antidepresivos. - Mayor riesgo de agitación psicomotora. - Mayor riesgo de 3º comorbilidad (TUS, ansiedad o personalidad).
Respecto al episodio anímico:	Respecto al consumo de sustancias:
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo suicida. - Baja adherencia a tratamiento o tratamiento irregular. - Peor respuesta a tratamiento farmacológico. - Mayor tasa de hospitalizaciones. - Aumento de conductas sexuales de riesgo y mayor riesgo de contraer infección de transmisión sexual. - Curso desfavorable y peor pronóstico. - Peor funcionamiento global y menor tasa de ocupación laboral. - Mayor deterioro neuropsicológico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad más temprana de inicio del consumo. - Período de consumo más prolongado. - Mayor riesgo de recaídas luego de período de abstinencia. - Mayor riesgo de conductas violentas o delictuales. - Requerimiento de dispositivos de mayor intensidad en su tratamiento.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La presencia de síntomas anímicos en un consumidor de sustancias suele significar un desafío diagnóstico para el clínico, especialmente cuando los síntomas anímicos se instalan posteriormente al inicio del consumo de sustancias. Tanto la intoxicación como el síndrome de privación y el consumo mantenido de diversas sustancias simula, imita o evoluciona con síntomas anímicos y muchas veces estos síntomas ceden sólo con la desintoxicación y deshabitación de las sustancias utilizadas. Por lo tanto, resulta importante la distinción entre TA primarios y TA inducidos por el uso de sustancias, para así evitar tanto el subdiagnóstico como el sobrediagnóstico de TA en TUS¹⁹.

Si bien, no se han identificado síntomas patognomónicos que permitan diferenciar trastornos primarios de aquellos inducidos por sustancias, en la Tabla 3, se presentan algunos criterios clínicos orientadores para el diagnóstico diferencial.

Aunque la persistencia de los síntomas más allá de cuatro semanas después del último consumo se cuenta entre los criterios más relevantes para diferenciar TA inducidos de los primarios, aún existe controversia respecto al punto de corte más aceptado y del momento en que se debe iniciar un tratamiento. El punto de corte variará en función de la

sustancia en cuestión y en muchos casos la gravedad del cuadro no permite esperar el tiempo sugerido para iniciar un tratamiento. La respuesta a eutimizantes (estabilizadores del estado del ánimo) tampoco permite discriminar entre episodios maníacos primarios de inducidos²⁰.

Contamos con dos entrevistas semiestructuradas validadas en español para realizar un diagnóstico de la comorbilidad entre TA y TUS. La primera con fines de investigación, se conoce como PRISM (*Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders*)²¹ y la DDSI (*Dual Diagnosis Screening Interview*) es un instrumento más breve por lo que podría utilizarse en clínica²².

En los últimos años, se ha advertido respecto del riesgo de sobrediagnóstico de TAB, especialmente en los pacientes con TUS²³.

TRATAMIENTO

Existe escasa evidencia disponible respecto al tratamiento de pacientes con la comorbilidad de TA y TUS, por lo que gran parte de la práctica clínica se sostiene en recomendaciones de expertos^{10,19}.

Existe evidencia que apoya la combinación del tratamiento del consumo de sustancias simultáneamente con el trata-

Tabla 3. Criterios clínicos orientadores para el diagnóstico diferencial entre un TA primario y un TA inducido

	Trastorno Anímico Primario	Trastorno Anímico Inducido
Consumo de sustancias: Inicio	TA se inicia antes que el uso de sustancias	TA se inicia una vez instalado el consumo de sustancias
Consumo de sustancias: Mantención	TA mantiene un curso independiente de la intensidad del consumo	TA aumenta en períodos de mayor consumo y disminuye en períodos de menor consumo
Consumo de sustancias: en periodos de abstinencia	TA mantiene un curso independiente de la intensidad del consumo en la historia	TA desaparece en períodos en que cesa el consumo en la historia
Consumo de sustancias: Suspensión actual	TA se mantiene después de 4 semanas* de abstinencia en episodio actual	TA desaparece en períodos en que cesa el consumo en la historia
Antecedentes familiares	Antecedentes de Trastornos del Ánimo	Antecedentes de Trastornos Adictivos
Concordancia sindromática	Episodio anímico no es concordante con los esperados de la sustancia	Episodio anímico es concordante con los esperados de la sustancia

* El tiempo es variable en función de la vida media de la sustancia.

miento de los TA en pacientes duales (TA y TUS), lo que se conoce como tratamiento integrado. Un episodio anímico debe tratarse a pesar de que el paciente se presente con un consumo activo. Sin embargo, el tratamiento del trastorno del ánimo no puede sustituir al tratamiento de la adicción. Del mismo modo, debe tratarse la adicción, aunque el paciente se halle cursando un episodio anímico.

La asociación americana de psiquiatría propone modificar el plan de tratamiento habitual en adicciones para abordar el TA. Se debe integrar los tratamientos psicosociales y farmacológicos para TUS y para el TA coexistente²⁴. Un aspecto relevante es el riesgo aumentado de conductas suicidas y heteroagresivas durante la intoxicación o la abstinencia de la sustancia, y se debe considerar la necesidad de aumentar la intensidad de tratamiento en comparación con pacientes que presentan solamente una adicción (p.ej. farmacoterapia o terapia conductual individual más frecuente o de grupo). Es importante considerar los efectos potenciales del cese del consumo de la sustancia sobre los síntomas del TA coexistente. Se recomienda tratar el insomnio, síntoma común y que puede predecir la recaída; aunque las evidencias son limitadas, se deben considerar la terapia cognitivo conductual o los fármacos sedantes. Es necesario abordar los factores que influirán en la adherencia al tratamiento como: daño cognitivo, motivación limitada y carencia de apoyo social. Tanto los tratamientos individuales como los de grupo son efectivos en patología dual. Los tratamientos efectivos incluyen: entrevista motivacional, intervenciones por etapas, terapia cognitivo conductual, manejo de contingencia, prevención de recaídas, manejo de casos, entrenamiento en habilidades sociales,

programas de 12 pasos modificados, educación y apoyo familiar. Un grupo pequeño puede requerir tratamiento residencial de largo plazo²⁴.

Deben abordarse elementos básicos para la recuperación, como asegurar una vivienda, búsqueda de empleo y reinserción social. Debido a las dificultades en las relaciones interpersonales es necesario involucrar a familiares u otros significativos, para mejorar la comunicación y la capacidad de brindar y recibir apoyo.

Un enfoque tradicional era postergar el tratamiento farmacológico del episodio anímico hasta la resolución del síndrome de privación, pudiendo determinar así si los síntomas se debieron al efecto de la sustancia. Por convención, el retraso del tratamiento se sugiere en al menos 1 mes; Sin embargo, postergar el inicio del tratamiento puede tener varios problemas, primero, los pacientes con síntomas anímicos moderados a severos pueden tener dificultad en mantener la abstinencia de sustancias, principalmente en dependencia de alcohol y benzodiazepinas por el característico síndrome de privación que producen, requiriendo en muchos casos la hospitalización para su manejo.

Niveles de tratamiento

Podemos identificar cuatro grupos de pacientes con patología dual, que requieren diferentes niveles de tratamiento: 1) Pacientes con trastornos del ánimo con severidad leve a moderada (Depresión leve a moderada), asociado a consumo de sustancias de baja gravedad que pueden ser tratados en un nivel primario de atención; 2) Pacientes cuyo principal

problema es un trastorno por consumo de sustancias severo y que además están afectados por un trastorno del ánimo concurrente (leve a moderado) que pueden ser tratados por equipos del nivel secundario dedicados al tratamiento de adicciones; 3) Pacientes cuyo principal problema es un trastorno del ánimo severo que además presentan trastornos por uso de sustancias leve a moderado, que pueden ser tratados fundamentalmente en servicios de psiquiatría general donde también se aborde el consumo de sustancias; 4) Pacientes con trastornos del ánimo severos y trastorno por uso de sustancias severo que requiere un tratamiento en un servicio que integre y coordine apropiadamente el manejo de ambos trastornos.

Terapias específicas

Un estudio de un modelo de tratamiento intensivo integrado para TAB y TUS, de tres componentes, mostró una mejoría de síntomas afectivos, de calidad de vida relacionada con la salud mental y de funcionamiento social a tres años, equivalente a los pacientes TAB sin comorbilidad. Consistía en: 1) farmacoterapia a través de guías clínicas simplificadas, 2) promoción de la autonomía del paciente mediante psicoeducación grupal y 3) la gestión de casos por parte de enfermería para promover la adherencia²⁵.

Otro modelo de tratamiento intensivo integrado para TA (TAB y TDM) y TU de alcohol consistente en tres pasos, mostró una mejoría tanto en el consumo como en síntomas afectivos, y una adherencia de 70,2% a los dos años y de 55,6% a los cinco años. Los pasos del modelo incluían: 1) desintoxicación y estabilización del humor; 2) programa hospitalario de cuatro semanas, y 3) seguimiento posterior con frecuencia inicialmente semanal y distanciadas hasta hacerse mensual²⁶.

1. Manejo específico del TAB dual

a) Farmacoterapia

Los únicos fármacos con alguna evidencia positiva para el tratamiento del TAB dual son el valproato y el litio. El valproato en combinación con litio mostró una mayor duración del tiempo de abstinencia y una reducción del consumo excesivo de alcohol en pacientes TAB y TUA en comparación con la monoterapia con litio. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en síntomas maníacos ni depresivos²⁷. El litio cuenta con un ensayo positivo tanto para disminución de síntomas afectivos como al consumo de sustancias en comparación con placebo en un grupo pequeño de adolescentes²⁸. En cuanto a los fármacos para el tratamiento del TUS, la Naltrexona, el Disulfiram y su combinación en pacientes TAB, mejoraban significativamente el consumo de alcohol en comparación con placebo, sin diferencias relevantes entre los tres grupos. Resulta importante destacar que no se observó un incremento de descom-

pensaciones psicóticas en los grupos con disulfiram, y la naltrexona tampoco tuvo impactos negativos sobre síntomas anímicos²⁹. El topiramato no parece mejorar el consumo y presenta mala tolerancia³⁰. La citicolina en pacientes TAB1 y dependientes de cocaína, redujo el consumo de cocaína, aunque no produjo cambios en el ánimo³¹. Los pacientes TAB duales, presentan frecuentemente ciclación rápida y episodios mixtos, situaciones clínicas en las que se desaconsejan los antidepresivos. Además, el riesgo de viraje con antidepresivos parece mayor en los bipolares duales³².

En el caso del tabaquismo en TAB se ha utilizado la vareniclina, en un estudio pequeño con buenos resultados en la mantención de abstinencia y sin aumento de descompensaciones afectivas³³. La terapia de reemplazo nicotínica es probablemente menos eficaz pero más segura.

b) Psicoterapia

Tanto para TUS como para TAB existen psicoterapias efectivas en modalidad grupal e individual. Un estudio de terapia grupal cognitivo conductual de prevención de recaídas en consumo y anímicas integrado, redujo significativamente el consumo de sustancias³⁴. En pacientes TAB, TDM y Trastorno esquizoafectivo que participaron de un ensayo de manejo de contingencias tuvieron menos consumo de sustancias, síntomas psiquiátricos y una reducción significativa de hospitalizaciones³⁵.

Se suele utilizar la psicoterapia de apoyo y el *counselling*, y también se ha demostrado la eficacia de intervenciones cognitivo-conductuales dirigidas al manejo de los síntomas afectivos para la deshabituación tabáquica en pacientes con historia de depresiones recurrentes³⁶, que podrían ser aplicables en los pacientes bipolares.

El tratamiento farmacológico debe ser complementado con una intervención psicoterapéutica. La intensidad de dicha intervención, en términos de frecuencia y número de visitas, parece ser un factor importante para incrementar la probabilidad de éxito en el tabaquismo de pacientes duales³⁶.

2. Manejo específico del TDM dual

Fármacos

La mayoría de las investigaciones se han centrado en el uso de antidepresivos, con una gran heterogeneidad en los resultados, en ocasiones sin encontrarse superioridad estadísticamente significativa sobre placebo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos más estudiados y no han mostrado eficacia para el tratamiento de la depresión comórbida con trastorno por uso de alcohol, cocaína u opiáceos¹⁰. La venlafaxina, bupropion, mirtazapina, nefazodona tampoco han mostrado eficacia para mejorar la depresión dual.

Para el caso de dependencia de *cannabis* se debiese tener precaución con el uso de venlafaxina por reportes de aumento del uso de *cannabis*³⁷ y de bupropion debido al empeoramiento de síntomas de privación por THC³⁸.

Se debe tener una precaución especial con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) por su interacción, con resultados potencialmente fatales, con drogas estimulantes, la tiramina de algunas alimentos o bebidas alcohólicas, estando contraindicados en esta población.

En tratamiento combinado, Pettinati y cols informaron un efecto significativo de la combinación de sertralina y naltrexona en el tratamiento de la dependencia de alcohol, para lograr una reducción del consumo de alcohol en sujetos deprimidos³⁹. En otro estudio de comorbilidad de dependencia de alcohol y TDM, Moak y cols encontraron que la combinación de sertralina + terapia cognitivo conductual (TCC), redujo el número de tragos diarios y los síntomas depresivos principalmente en mujeres⁴⁰.

En pacientes TDM duales que recibieron TCC asociado a tratamiento residencial, se observó mayor adherencia al tratamiento y mejoría de los síntomas⁴¹.

CONCLUSIONES

La comorbilidad entre trastornos anímicos y TUS es común y significa un impacto negativo en la evolución de ambos cuadros. En algunos escenarios la comorbilidad es incluso más frecuente que uno de los diagnósticos por separado. Se ha observado que los individuos con TDM tienen el doble de posibilidades de desarrollar un TUS, del mismo modo que los individuos que presentan un TUS tienen el doble de riesgo de padecer una DM a lo largo de su vida⁴². El TDM es la comorbilidad más frecuente en pacientes TUS, mientras que el TAB es la patología del eje 1 que tiene más alta comorbilidad con TUS. Esta alta comorbilidad recalca la importancia de realizar una historia psiquiátrica completa que aborde tanto síntomas anímicos como el uso de sustancias, ya que muchos pacientes con problemas con el alcohol u otras drogas consultan al profesional de salud por síntomas de la esfera anímica y no por problematizar su consumo. Del mismo modo pacientes con TUS suelen

tener cuadros anímicos que muchas veces son subdiagnosticados. Se debe sospechar de consumo de sustancias si: hay antecedentes familiares de abuso de sustancias, trastornos médicos asociados al uso de sustancias o problemas relacionales, laborales y legales como consecuencia del consumo.

Además, la coexistencia de ambos trastornos se ha asociado a un curso desfavorable de ambas patologías, con peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico⁴³.

Los desafíos diagnósticos y terapéuticos siguen siendo amplios y los estudios clínicos se han enfocado en dilucidar la prevalencia y el curso de los Trastornos anímicos primarios versus los inducidos por sustancias y han planteado interrogantes respecto de la forma adecuada de tratar a estos pacientes. En contra de la creencia habitual, la mayor parte de los trastornos anímicos en pacientes TUS, son trastornos primarios y por lo tanto el uso de sustancias activo no debiese impedir un tratamiento oportuno del TA. Del mismo modo no debe descuidarse el manejo específico del uso de sustancias, ya que el tratamiento del cuadro afectivo por sí sólo no resuelve el TUS.

Existe acuerdo en la necesidad de realizar un tratamiento integrado de ambos trastornos, evitando abordajes secuenciales. Los casos más graves, deberían tratarse en unidades especializadas con expertos en ambos campos, para luego continuar su manejo en dispositivos comunitarios una vez estabilizados. Los pacientes leves y moderados podrían manejarse en el nivel general y en dispositivos del nivel secundario respectivamente. El tratamiento debe tener un enfoque en la recuperación, donde se aborden elementos básicos como la vivienda, búsqueda de empleo y reinserción social. Se debe realizar un abordaje farmacológico y psicoterapéutico, incorporando intervenciones ya validadas en el tratamiento de ambos trastornos por separado, y considerando especialmente aquellas estrategias que han mostrado efectos positivos en la comorbilidad.

Se requiere mayor investigación sobre el pronóstico y el tratamiento de la comorbilidad entre Trastornos anímicos y por uso de sustancias, y el fortalecimiento de la red de salud general y salud mental en la pesquisa y manejo de estos cuadros.

Declaración de conflictos de interés

Los Drs. Brucher y Seijas declaran haber recibido financiamiento para la asistencia a conferencias científicas por Laboratorio Lundbeck. El resto de los autores no reportan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grant B, Stinson F, Dawson D. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:807-816.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Langås A, Malt U, Opjordsmoen S. Independent versus substance-induced major depressive disorders in first-admission patients with substance use disorders: an exploratory study. *J Affect Disord*. 2013;144(3):279-83.
- Khantzian E. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine. *Am J Psychiat*. 1985;142(11):1259-64.
- Alamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Fundamentos neurobiológicos del trastorno dual: hipótesis etiopatogénicas. En: Salvanés A, Álamo C, eds. *Avances en patología dual. Aspectos diagnósticos, clínicos, terapéuticos y asistenciales*. Madrid: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 1999. p. 143-62.
- Post R, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry*. 2013;202(3):172-6.
- Gomez-Coronado N, Sethi R, Bortolasci CC, Arancini L, Berk M, Dodd S. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders *J Affect Disord*. 2018;241:388-401.
- Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiat*. 2005;162(8):148-1493.
- Torrens M, Rossi P. Mood disorder and addiction. En: Dom G y Moggi F. *Co-occurring addictive and psychiatric disorders: A practice-based Handbook from an European Perspective*. New York: Springer; 2015. p. 103-17.
- Torrens M, Farré A, Tirado J. 2016, *Protocolos de intervención, Patología Dual: Depresión Dual*, pág 8-14.
- Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J. Relationships among independent major depressions, alcohol use, and other substance use and related problems over 30 years in 397 families *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74:271-279.
- Ramsey S, Kahler C, Read J, Stuart G, Brown R. Discriminating between substance induced and independent depressive episodes in alcohol-dependent patients. *J Stud Alcohol*. 2004;65:672-676.
- Nunes E, Liu X, Samet S, Matseoane K, Hasin D. Independent versus substance induced major depressive disorder in substance-dependent patients: Observational study of course during follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1561-1567.
- Hasin D, Stinson F, Ogburn E, Grant B. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:830-842.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiat*. 2001;158:420-6.
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary/secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 1995;152:365-372.
- Ostacher M, Perlis R, Nierenberg A. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: Prospective data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiat*. 2010;167:289-297.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5:58-61.
- Goldberg J, Garno J, Callahan A. Overdiagnosis of bipolar disorder among substance use disorder inpatients with mood instability. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1751-1757.
- Goikolea J, Vieta E. *Trastorno Bipolar Y Patología Dual, Protocolos De Intervención Patología Dual*, EdikaMed 2016
- Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiat*. 2004;161:1231-1237.
- Mestre-Pintó J, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R. Dual diagnosis screening interview to identify psychiatric comorbidity in substance users: development and validation of a brief instrument. *Eur Addict Res*. 2014;20:41-48.
- Stewart C, El-Mallakh RS. Is bipolar disorder overdiagnosed among patients with substance abuse? *Bipolar Disord*. 2007;9:646-648
- Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, Rounsaville BJ, George TP, Strain EC, et al. *Treatment of patients with substance use disorders, second edition*. *Am J Psychiat*. 2006;163(8): 5-82.
- Kilbourne AM, Biswas K, Pirraglia PA, Sajatovic M, Williford WO, Bauer MS. Is the collaborative chronic care model effective for patients with bipolar disorder and co-occurring conditions?. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):256-261
- Farren CK, Murphy P, McElroy S. A 5-year follow-up of depressed and bipolar patients with alcohol use disorder in an Irish population. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(4):1049-58.
- Salloum I, Cornelius J, Daley D, Kirisci L, Himmelhoch J, Thase M. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:37-45.
- Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(2):171-8.
- Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):644-54.
- Sylvia LG, Gold AK, Stange JP, Sylvia LG, Gold AK, Stange JP, Peckham AD, et al. A randomized, placebo-controlled proof-of-concept trial of adjunctive topiramate for alcohol use disorders in bipolar disorder. *Am J Addict*. 2016;25(2):94-8.
- Brown ES, Todd JP, Hu LT, Schmitz JM, Carmody TJ, Nakamura A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder. *Am J Psychiat*. 2015;172(10):1014-21.
- Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):791-5.
- Chengappa KN, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(7):765-72.
- Weiss R, Griffin M, Kolodziej M. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiat*. 2007;164:100-107.
- McDonnell MG, Srebnik D, Angelo F, McPherson S, Lowe JM, Sugar A, et al. Randomized controlled trial of contingency management for stimulant use in community mental health patients with serious mental illness. *Am J Psychiat*. 2013;170(1):94-101.
- Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM.

The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 2011;13(5-6):439-53

37. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, Pavlicova M, Nunes EV, Agosti V, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction.* 2013;108(6):1084-94.
38. Haney M, Ward A, Comer S, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology.* 2001;155(2):171-9
39. Pettinati H, Oslin D, Kampman K. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiat.* 2010;167:668-675.
40. Moak D, Anton R, Latham P, Voronin K, Waid R, Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(6):553-562.
41. Watkins KE, Hunter SB, Hepner KA, Paddock SM, de la Cruz E, Zhou AJ, et al. An effectiveness trial of group cognitive behavioral therapy for patients with persistent depressive symptoms in substance abuse treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(6):577-84.
42. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106(5):906-14
43. Agosti V, Levin FR. One-year follow-up study of suicide attempters treated for drug dependence. *Am J Addict* 2006;15(4):293-6.
44. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990;264(19):2511-8.
45. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):543-52
46. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, Bauer MS, Miyahara S, Wisniewski SR, et al; STEPBD Investigators. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(5):512-20.
47. Libuy N, De Angel V, Ibáñez C, Murray R, Mundt A. The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services. *Schizophr Res.* 2018;194:13-17.
48. Kingston R, Marel C, Mills K. A systematic review of the prevalence of comorbid mental health disorders in people presenting for substance use treatment in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2017;36(4):527-539.