

---

---

# Comorbilidad psiquiátrica y trastorno por dependencia de opiáceos: del diagnóstico al tratamiento

GERARD MATEU<sup>1</sup>, MÒNICA ASTALS<sup>1</sup>, MARTA TORRENS<sup>1,2</sup>

(1) Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Universitario del Mar-IAPS, Unidad de Investigación en Psiquiatría-IMIM  
(2) Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Barcelona

Enviar correspondencia a: Dra. Marta Torrens, Sección de Toxicomanías, Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Mar-IAPS, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona. Teléfono: +34-93-2483175, fax +34-93-2213237, e-mail: mtorrens@imas.imim.es

---

---

## RESUMEN

En los últimos años, las graves consecuencias sanitarias y sociales de la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos en pacientes dependientes de opiáceos, han incrementado el interés por mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos. La identificación fiable y válida de otro trastorno psiquiátrico concomitante en los sujetos con drogodependencias ha mejorado sustancialmente con la utilización de los criterios DSM-IV y la utilización de la entrevista diagnóstica "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders", especialmente diseñada para ello. Tomando como "patrón oro" los diagnósticos realizados con el método LEAD, mediante la entrevista PRISM-IV se obtuvieron diagnósticos válidos de depresión mayor, psicosis inducida, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad antisocial y límite. Así mismo, los diagnósticos obtenidos mediante la PRISM-IV mostraron mejores índices kappa que con la entrevista SCID-IV. La revisión de la literatura muestra que entre los sujetos dependientes de opiáceos que acuden a tratamiento se ha detectado una elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica (47%-93%), siendo los trastornos depresivos y de ansiedad así como los trastornos de personalidad antisocial y límite los diagnósticos más frecuentes. Si bien se reconoce la necesidad de realizar tratamiento adecuado de los trastornos comórbidos, todavía no hay suficientes estudios controlados que aporten datos concluyentes sobre las pautas terapéuticas más adecuadas. En el caso de la depresión comórbida, la revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados disponibles, avala la necesidad de nuevos estudios para clarificar las pautas de tratamiento.

**Palabras clave:** dependencia de opiáceos, comorbilidad psiquiátrica, patología dual, antidepresivos.

## ABSTRACT

Diagnosing and treating psychiatric comorbidity in substance abusers has become increasingly important in the last 10 years because of important consequences from a health and social point of view. The identification of reliable and valid diagnosis of psychiatric co morbidity in substance abusers has been improved using the "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders" for DSM-IV criteria. This instrument is a structured interview designed "ad hoc" to diagnoses non-substance use disorders in substance abuser population. Compared to the Longitudinal, Expert, All Data (LEAD) procedure, as a "gold standard", the Spanish version of PRISM-IV seemed to be a valid instrument for diagnosing major depression, induced psychosis, anxiety disorders, antisocial and borderline personality disorders. Also the Spanish PRISM-IV resulted in better kappa statistics than the Spanish version of SCID-IV for diagnosing major depression, and borderline personality disorders in substance abusers. Many clinical studies have revealed a high degree of co-occurrence of opioid dependence and other psychiatric disorders, ranging from 44% to 93%. Major depression, anxiety disorders, antisocial and borderline personality disorders are the most prevalent non-substance use disorders in opioid dependent subjects. Most studies are needed to determinate the evidence based treatments for comorbid psychiatric disorders in opioid dependence. In the case of comorbid major depression in opioid abusers, after a systematic review of the randomized and controlled clinical trials available, new studies to clarify the evidence based treatments are required.

**Key words:** opioid dependence, psychiatric comorbidity, dual diagnosis, antidepressants.

---

## INTRODUCCION

**E**n los últimos años ha aumentado considerablemente la preocupación por la detección y el tratamiento de la patología psiquiátrica concomitante en pacientes con trastorno por uso de sustancias, también denominada patología dual. Las consecuencias de la coexistencia de trastornos psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias se caracterizan por un mayor número de ingresos hospitalarios, de frecuentación de los servicios de urgencias, de comorbilidad médica (principalmente mayor riesgo de infecciones por VIH, VHC, VHB y tuberculosis), e ideación o conducta suicida. Así mismo, estos pacientes suelen presentar más conductas violentas o criminales, más inestabilidad familiar y marginación social, así como un menor cumplimiento de la medicación, con peor respuesta al tratamiento y mayores dificultades de acceso a la red asistencial.

En este artículo se presenta una revisión de aspectos diagnósticos, epidemiológicos y clínicos de la comorbilidad psiquiátrica en individuos con trastornos por dependencia de opiáceos.

### DIAGNÓSTICO DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS

Uno de los problemas principales que presentan los individuos con trastorno por uso de sustancias es la dificultad de identificar de forma fiable y válida la presencia de otro trastorno psiquiátrico concomitante. La realización de un diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica plantea dos problemas fundamentales. Por un lado el hecho de que los efectos agudos y crónicos de las drogas simulan síntomas de muchos de los trastornos mentales, dificultando la diferenciación entre los síntomas psicopatológicos de los efectos agudos del consumo o de la abstinencia de la sustancia, de los propios de un trastorno

psiquiátrico independiente. Por otro lado, en la actualidad los diagnósticos psiquiátricos están definidos más por un conjunto de síntomas (diagnósticos sindrómicos) que por unos marcadores biológicos directos y propios de cada una de las distintas entidades nosológicas psiquiátricas.

A lo largo de los años los criterios diagnósticos para las enfermedades mentales han ido cambiando con respecto a la relación entre el consumo de sustancias y la presencia concomitante de otros síntomas psiquiátricos. Así, en los criterios RDC<sup>1</sup>, DSM-III<sup>2</sup> y DSM-III-R<sup>3</sup>, el diagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica en trastornos por uso de sustancias se basaba fundamentalmente en el criterio de si la etiología del trastorno psiquiátrico era "orgánica" o "no-orgánica". El término "orgánico" derivaba de la psicopatología clásica e indicaba un trastorno mental causado por alguna condición física conocida tal como una enfermedad médica o neurológica o una toxina. Estas clasificaciones no facilitaban criterios específicos para distinguir entre trastornos orgánicos y no orgánicos. Los estudios que se realizaron usando estos criterios diagnósticos, incluso mediante la utilización de entrevistas diagnósticas estructuradas adecuadas como la SADS-L<sup>4</sup>, la DIS<sup>5</sup> y la SCID<sup>6</sup>, mostraron escasa fiabilidad y validez de la mayor parte de diagnósticos psiquiátricos (principalmente trastornos afectivos y de ansiedad) cuando se estudiaban sujetos con trastornos por uso de sustancias.<sup>7-12</sup>

En respuesta al cada vez mayor reconocimiento de la relevancia de la comorbilidad psiquiátrica en el grupo de los pacientes consumidores de drogas, los criterios del DSM-IV incrementaron el énfasis en la comorbilidad, sustituyendo la dicotomía "orgánico" versus "no orgánico" por tres categorías: "primario" (trastornos mentales que no son inducidos por sustancias ni debidos a una enfermedad médica), "efectos esperados" (síntomas considerados habituales que aparecen como consecuencia del consumo o la abstinencia de una sustancia) o "inducido por sustancias" (síntomas considerados como excesivos en relación con los que suelen aparecer

en los síndromes de intoxicación por o abstinencia a una sustancia), con la finalidad de poder facilitar un diagnóstico más preciso.<sup>13</sup>

Debido a la falta de herramientas diagnósticas adecuadas para la investigación de la comorbilidad en pacientes con trastornos por uso de sustancias se desarrolló una entrevista estructurada basada en los criterios diagnósticos DSM-IV, la "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders" (PRISM-IV)<sup>14</sup>. Las características más importantes que hacen de la PRISM un instrumento específico para el estudio de comorbilidad en sujetos drogodependientes son que: 1) añade pautas de específicas de evaluación/clasificación a lo largo de la entrevista, tales como la estipulación de frecuencia y duración de los síntomas, criterios explícitos de exclusión y guías de resolución en caso de dudas; 2) las secciones sobre alcohol y otras drogas de la PRISM están situadas cerca del inicio de la entrevista, previamente a las secciones de trastornos mentales y, 3) la anamnesis más estructurada sobre alcohol y otras drogas proporciona un contexto más adecuado para el seguimiento de la comorbilidad psiquiátrica. En un primer estudio de fiabilidad test-retest la PRISM mostró una buena fiabilidad en la mayoría de los diagnósticos obtenidos a través de esta entrevista en una muestra de 172 pacientes con trastorno por uso de sustancias<sup>15</sup>.

Posteriormente nuestro grupo llevó a cabo un estudio de validación de la versión española de la entrevista PRISM considerando como "patrón oro" los diagnósticos obtenidos a través del método LEAD en pacientes con diagnóstico dual. LEAD (Longitudinal Expert with All Data) es un acrónimo que implica tres conceptos esenciales: evaluación Longitudinal, realizada por Expertos, utilizando Todos los Datos disponibles. "Longitudinal" quiere decir que el diagnóstico no está limitado a una única exploración. Los síntomas que aparecen o desaparecen tras una evaluación inicial también se consideran al diagnosticar un episodio de enfermedad. La duración del periodo longitudinal puede ser breve o de años. "Expert" indica que

los diagnósticos son realizados por clínicos expertos. "Todos los Datos" indica que los expertos clínicos no sólo evalúan sistemáticamente en el tiempo, sino que también entrevistan a otros informantes, tales como familiares y allegados y tienen acceso a los datos que provienen de otras fuentes como el personal de la sala, terapeutas, análisis de laboratorio y historias clínicas. En este estudio<sup>16</sup>, llevado a cabo en 105 pacientes con trastorno por uso de sustancias, se observó una buena correlación (mediante los índices estadísticos kappa) entre los diagnósticos obtenidos mediante la PRISM-IV y el sistema LEAD en depresión mayor, psicosis inducida, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad antisocial y límite, apoyando la validez de los diagnósticos obtenidos mediante la entrevista PRISM. Asimismo, en este estudio se validó la versión española de la entrevista SCID-IV también con respecto a los diagnósticos obtenidos mediante el sistema LEAD como "patrón oro". En los diagnósticos de depresión mayor, psicosis inducida y trastornos de personalidad límite, la validez de los diagnósticos obtenidos mediante la SCID fue significativamente inferior a la obtenida mediante la PRISM. Así pues, en la actualidad disponemos de una entrevista, la PRISM, que permite hacer diagnósticos, según criterios DSM-IV, fiables y válidos de comorbilidad psiquiátrica en sujetos con trastorno por uso de sustancias y por ello la hacen especialmente recomendable para realizar los diagnósticos de comorbilidad.

## **PREVALENCIA DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN SUJETOS CON TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS**

Muchos estudios clínicos y epidemiológicos han revelado un alto grado de comorbilidad de los trastornos por uso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos en sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en sujetos evaluados en los distintos

recursos asistenciales o en programas terapéuticos (por ejemplo, programas de mantenimiento con metadona), aunque también se disponen de algunos datos en sujetos consumidores de opiáceos que no acuden a centros de tratamiento. En los distintos estudios llevados a cabo la prevalencia de trastornos psiquiátricos se sitúa entre 44% y 93% (tabla 1).<sup>17-30</sup> Este rango tan amplio puede ser debido a: 1) Tendencias temporales en la población relacionadas con ciertos cambios en la disponibilidad y precio de las drogas, preferencias culturales, políticas terapéuticas sobre el tratamiento de las drogodependencias, o presencia de otras enfermedades intercurrentes (p.ej. infección por VIH); y 2) aspectos metodológicos, siendo especialmente relevantes las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados y en los instrumentos de evaluación empleados.

La prevalencia a lo largo de la vida de trastornos psiquiátricos entre pacientes dependientes de opiáceos suele ser superior al 40% aunque algunos estudios han mostrado porcentajes superiores al 80% (tabla 1). El trastorno mental más frecuente y que muestra mayor consistencia es el trastorno depresivo, con una prevalencia a lo largo de la vida de entre 4 y 54%. Esta gran variabilidad entre los diferentes estudios puede reflejar diferencias entre las poblaciones estudiadas (sujetos encarcelados en relación a sujetos libres, muestras con ambos sexos en relación con muestras únicamente conformadas por sujetos varones), así como diferencias en la distinción entre depresión mayor independiente e inducida por sustancias (p.ej., se observan porcentajes elevados en aquellos estudios en los cuales se entremezclan trastornos depresivos independientes y trastornos depresivos inducidos por sustancias). La prevalencia de depresión mayor actual también presenta una variación considerable entre los diversos estudios, con un rango entre 0% y 26%. Globalmente, parece que la prevalencia a lo largo de la vida de la depresión entre los pacientes con dependencia a opiáceos se sitúa entre el 25 y 30%, mientras que la prevalencia actual es aproximadamente el 15%.

En referencia a los trastornos de ansiedad, la mayor parte de los estudios proporcionan únicamente información sobre trastornos de ansiedad específicos (p.e., trastornos de pánico, fobias sociales). Al igual que la depresión mayor, el porcentaje de trastornos de ansiedad varía considerablemente en los diversos estudios, tanto para trastornos actuales como a lo largo de la vida. El trastorno de ansiedad que aparece más comúnmente entre los pacientes dependientes de opiáceos es la fobia (si agrupamos las fobias sociales y la fobias simples), siendo la prevalencia a lo largo de la vida de la fobia simple del 4% y de fobia social del 3%-6%.<sup>17-19</sup> Sin embargo, en al menos un estudio se encontraron unos porcentajes mucho mayores de fobia simple (33%) y fobia social (39%).<sup>21</sup>

La prevalencia de otros trastornos psiquiátricos mayores tales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos alimentarios, es generalmente baja y similar o inferior que la encontrada en la población general. Así, en el estudio llevado a cabo con mayor número de sujetos se detectó una baja prevalencia actual y a lo largo de la vida de esquizofrenia (0.1% respectivamente), de trastorno obsesivo-compulsivo (0.3% respectivamente) y de trastornos de la alimentación de (0.7%).<sup>18</sup>

Los trastornos de personalidad son una asociación heterogénea de categorías que representan patrones inalterables de conducta que están en relación con las peculiaridades caracterológicas de la persona. Los trastornos de personalidad ocurren en elevadas proporciones entre los pacientes dependientes a opiáceos. Los estudios muestran como entre una tercera parte y dos terceras partes de dichos pacientes cumplen criterios de trastorno de personalidad, y el diagnóstico más frecuente es el trastorno antisocial de personalidad. La prevalencia de trastorno antisocial de personalidad es consistente a lo largo de los diversos estudios (alrededor de una tercera parte de los pacientes dependientes de opiáceos cumplen criterios para dicho diagnóstico). El trastorno antisocial de personalidad es más común entre los varo-

**Tabla 1. Prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos**

Estudios	Tamaño muestral	Instrumentos de evaluación	Trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida	Proporción de pacientes con diagnóstico de:				Trastorno de antisocial personalidad	
				Depresión mayor		Trastorno de ansiedad			
				Actual	A lo largo de la vida	Actual	A lo largo de la vida		
Abbot y col. <sup>17</sup>	144	SCID	85	8	25	17	27	46	31
Brooner y col. <sup>18</sup>	716	SCID	48	3	16	5	8	35	25
Cacciola y col. <sup>19</sup>	278	SCID	--	25	--	--	--	--	37
Chen y col. <sup>20</sup>	307	PDA	68	--	4	--	--	43	39
Darke y Ross <sup>21</sup>	222	CIDI	--	25	33	51	60	--	--
Khantzian y Treece <sup>22</sup>	133	Clinical	93	26	35	--	11	65	35
King y col. <sup>23</sup>	109	SCID	44	4	9	--	--	--	29
Kokkevi y Stefanis <sup>24</sup>	176	DIS	86	10	15	32	17	--	10
Kosten y col. <sup>25</sup>	384	SADS	--	--	--	--	--	68	55
Krausz y col. <sup>26</sup>	219	CIDI	62	--	--	--	42	31	27
Mason y col. <sup>27</sup>	75	c-DIS	--	19	--	--	--	--	37
Rounsaville y col. <sup>28</sup>	533	SADS-L	87	24	54	--	16	--	27
Strain y col. <sup>29</sup>	66	ARC	47	0	20	--	--	--	30
Woody y col. <sup>30</sup>	110	SADS-L	--	--	43	--	--	--	15

SCID, Structured Clinical Interview for DSM-III-R; PDA, Psychiatrist's Diagnostic Assessment (los resultados son diagnósticos utilizando criterios DSM-III-R); CIDI, Composite International Diagnostic Interview (resultados utilizando criterios DSM-III y ICD-10); Clinical (los pacientes son valorados mediante una entrevista semiestructurada y diagnosticados mediante criterios DSM-III); GADS, Goldenberg Anxiety and Depression Scale; IPDE, International Personality Disorder Examination; PRISM-IV (los resultados son diagnósticos utilizando criterios DSM-IV).

nes, y las diferencias en el porcentaje de este diagnóstico pueden relacionarse con las diferentes proporciones de hombres y mujeres incluidos en los distintos estudios.<sup>17-30</sup>

Finalmente, mientras que los estudios de comorbilidad psiquiátrica entre pacientes dependientes de opiáceos revisados no hacen una valoración de los pacientes con trastornos del sueño, hay alguna evidencia que sugiere que las alteraciones del sueño son más comunes en esta población. Los trastornos del sueño en pacientes dependientes de opiáceos pueden incluir tanto sensaciones subjetivas de baja calidad del sueño como de anomalías en la arquitectura del sueño, así como elevadas proporciones de apnea del sueño.<sup>31-32</sup>

En resumen, los estudios de comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos muestran prevalencias elevadas de tales trastornos. Estos hallazgos reflejan, en parte, la alta prevalencia de trastornos de personalidad, particularmente el trastorno de personalidad antisocial. Sin embargo, existen evidencias de que otros trastornos del Eje I, particularmente la depresión mayor y los trastornos de ansiedad ocurren más comúnmente entre pacientes dependientes de opiáceos que en la población general. Mientras que una proporción de estos pacientes puede tener trastornos inducidos por sustancias, estos resultados sugieren que debería hacerse una valoración prudente de los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes dependientes a opiáceos, y tratamiento para tales síntomas cuando éstos son independientes del trastorno por uso de sustancias subyacente.

## **TRATAMIENTO DE LA COMORBILIDAD PSIQUIATRICA EN SUJETOS CON TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS**

A la hora de diseñar el tratamiento de los trastornos psiquiátricos comórbidos en los sujetos dependientes de opiáceos, es impor-

tante la distinción entre trastornos independientes e inducidos, puesto que los planteamientos terapéuticos pueden diferir.

El primer paso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico inducido por sustancias es la estabilización del trastorno por uso de sustancias. La estabilización se puede conseguir mediante la abstinencia de la sustancia supervisada médicamente (p.ej., abstinencia de opiáceos en medio controlado) o mediante el mantenimiento con una medicación (p.ej., metadona). Un periodo de estabilización suele acompañarse de la resolución de los síntomas psiquiátricos. El objetivo inicial del tratamiento debería ser el conseguir una estabilización durante al menos 2 a 4 semanas (abstinencia completa o mantenimiento en una dosis estable de medicación sin existencia de uso concomitante de otras drogas). Los pacientes que presentan persistencia de la sintomatología del trastorno psiquiátrico después de un periodo de estabilización en su consumo de sustancias debería considerarse que el trastorno psiquiátrico es independiente, es decir, no está inducido por las sustancias adictivas consumidas previamente.

El tratamiento de un trastorno psiquiátrico independiente requiere un plan terapéutico más complicado, con un tratamiento de ambos trastornos de forma simultánea.

### ***Tratamiento de los trastornos depresivos***

El tratamiento más adecuado de una depresión inducida por sustancias consiste en la estabilización del trastorno por uso de sustancias subyacente. Una vez el paciente haya conseguido la abstinencia o que, en su defecto, haya conseguido mantener una dosis estable de un tratamiento apropiado (p.ej. mantenimiento con metadona), entonces se producirá la reevaluación de los síntomas depresivos. Es frecuente que los síntomas depresivos remitan cuando el paciente con dependencia de opiáceos consigue la estabilización en el tratamiento con metadona.<sup>33</sup>

En el caso de pacientes con un trastorno depresivo independiente siempre deberá

realizarse un tratamiento con antidepresivos. Es necesario resaltar que la mejora de los síntomas depresivos como resultado del tratamiento con fármacos antidepresivos no se acompaña necesariamente por una mejora en el consumo de sustancias. Por lo tanto, en pacientes con un diagnóstico dual existe la necesidad de llevar a cabo el tratamiento de ambos trastornos (depresión y dependencia de opiáceos) al mismo tiempo.

Hasta la actualidad sólo se han publicado siete ensayos clínicos controlados usando un antidepresivo para el tratamiento de pacientes dependientes opiáceos con depresión (ver tabla 2). Todos los estudios se realizaron en pacientes dependientes de opiáceos que estaban siguiendo un TMM. Sólo dos estudios<sup>34,37</sup> observaron una mejoría significativa de la sintomatología depresiva en los pacientes que recibieron tratamiento antidepresivo con respecto del placebo. Mientras que el estudio de Woody y cols.<sup>34</sup> tenía limitaciones importantes (carencia de criterios de diagnóstico y escasez de tiempo del tratamiento), el estudio de 12 semanas de duración de Nunes y cols.<sup>37</sup> con 84 pacientes diagnosticados de depresión mayor según criterios DSM-III-R usando el SCID, demostró una mejora significativa de las puntuaciones en la escala HRSD en los pacientes que recibieron imipramina (dosis medias diarias de  $268 \pm 50$  mg). Los sujetos tratados con imipramina mejoraron hasta una media de puntuación del HRSD de 8.0 (umbral que separa en esta escala la presencia de depresión). Los otros estudios no mostraron una mejora significativa de síntomas depresivos por parte del antidepresivo frente al placebo. Varios estudios<sup>36,38,40</sup>, incluyeron pacientes con depresión mayor o distimia (siguiendo criterios de diagnóstico DSM-III o DSM-III-R), mientras que otros estudios<sup>35,39</sup> diagnosticaron la depresión usando un punto de corte en una escala transversal que media síntomas clínicos de depresión. En el estudio de Titievsky y cols.,<sup>35</sup> aunque las diferencias significativas en las puntuaciones del HRSD fueron halladas en los pacientes que estaban recibiendo doxepina, se observó como en ambos grupos las puntuaciones

en la HRSD fueron superiores a 18 (19.47 en el grupo de la doxepina frente a 22.58 en el grupo control con placebo), y la limitación principal fue la corta duración del estudio (4 semanas). En el estudio de Dean y cols.<sup>39</sup> los 34 sujetos que terminaron las 12 semanas de seguimiento evidenciaron una mejora en las puntuaciones de las escalas MADRS y AUSSI sin diferencias significativas entre fluoxetina y placebo. A excepción de un estudio<sup>35</sup> los otros también determinaron el consumo ilegal de opiáceos mediante determinación analítica en muestra de orina para valorar diferencias en los controles de orina entre los sujetos que recibieron antidepresivo o placebo. En resumen, se puede afirmar que únicamente hay un estudio que apoya la eficacia de la imipramina en el tratamiento de la depresión comórbida en consumidores de opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona<sup>37</sup>, mientras que los otros estudios con imipramina<sup>36</sup>, fluoxetina<sup>38</sup> o sertralina<sup>40</sup> resultaron poco concluyentes. En un metaanálisis reciente<sup>41</sup>, sólo se pudieron incluir dos estudios<sup>37,40</sup> para determinar el efecto de la medicación antidepresiva en la mejora de los síntomas depresivos, y dos estudios<sup>41,45</sup> para determinar el efecto del tratamiento con antidepresivos sobre el consumo ilegal de opiáceos. Contrariamente a lo esperado, no se encontró un resultado significativo (OR= 2.27; 95% CI, 0.39-13.19) en la mejoría de los síntomas depresivos, y en cambio se observó que los casos que habían recibido tratamiento antidepresivo, disminuían significativamente el consumo de opiáceos ilegales (odds ratio=3.65 (IC del 95% =1.10-12.16)<sup>41</sup>.

Sin embargo, aunque la escasa evidencia científica existente, avala el uso de los antidepresivos tricíclicos como fármacos de elección en el caso de coexistencia de depresión en dependientes de opiáceos, la seguridad superior que muestran los ISRS en comparación a los antidepresivos tricíclicos en caso de sobredosis y la mayor tolerancia en la dosificación terapéutica, proporciona una justificación para su uso principalmente en pacientes con tendencias suicidas<sup>42-43</sup>. También hay que tener en cuenta la presen-



<b>Tabla 2. Eficacia de los fármacos antidepressivos en relación a placebo (P) en el tratamiento de la depresión comórbida en pacientes dependientes a opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona (MMT)</b>									
<b>Autores</b>	<b>Antidepressivo (dosis mg/día)</b>	<b>Criterios/métodos diagnóst. depresión</b>	<b>Casos/ n</b>	<b>Semanas</b>	<b>Cons. ilegal opiáceos</b>		<b>Depres.</b>		
					<b>Medidas</b>	<b>Result.<sup>d</sup></b>	<b>Medidas</b>	<b>Result.<sup>d</sup></b>	
Woody y col., <sup>34</sup>	Doxepina (100-150)	ND/Entrevista clínica	16/16	4	CO	N.S.	BDI HDRS ZSRDS	(+)	
Titievsky y col., <sup>35</sup>	Doxepina (50-200)	ND/Entrevista clínica Diagnóstico de depresión en puntuaciones de HRSD $\geq$ 18	20/26	4	ND	ND	HDRS POMS	(+)	
Kleber y col., <sup>36</sup>	Imipramina (75-225)	DSM-III/Entrevista clínica	23/23	8	CO	N.S	BDI HDRS RDS	(-)	
Nunes y col., <sup>37</sup>	Imipramina (268 $\pm$ 50)	DSM-III-R/SCID	42/42	12	CO	N.S.	HDRS	(+)	
Petrakis y col., <sup>38</sup>	Fluoxetina (49.5)	DSM-III-R/SCID	23/21	12	CO	N.S.	HDRS BDI	(-)	
Dean y col., <sup>39</sup>	Fluoxetina (20)	ND/ Diagnóstico de depresión en puntuaciones de BDI >21	25/24	12	CO	N.S.	MADRS AUSSI	(-)	
Carpenter y col., <sup>40</sup>	Sertralina (169 $\pm$ 71.5)	DSM-III-R/SCID	47/48	12	CO	N.S.	HDRS	(-)	

ND= No disponible ; (a) número de casos en tratamiento con antidepressivo / fármaco control ; (b) consumo ilegal de opiáceos; CO= Controles de orina; (c) depresión evaluada mediante diversas escalas: BDI= Beck Depression Inventory; HRSD= Hamilton Rating Depression Scale; ZSRDS= Zung Self-Rating Depression Scale; POMS= Profile of Mood States; RDS= Raskin Depression Scale, MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale; AUSSI= Affect Underpinned by the Severity of Social Impairment.; (d) (+) mejoría significativa del antidepressivo respecto del placebo (p<0.05); (-) mejoría no significativa del antidepressivo respecto del placebo (p= N.S.)



cia de interacciones medicamentosas entre los distintos fármacos antidepresivos y los opiáceos a la hora de prescribir el tratamiento más adecuado<sup>44</sup>.

### **Tratamiento de los trastornos ansiosos**

No existen estudios controlados acerca del tratamiento en el caso de pacientes dependientes de opiáceos con trastornos de ansiedad concomitantes. La intervención terapéutica en los trastornos de ansiedad independientes debería seguir los protocolos utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica excepto en lo referente a la utilización de benzodiacepinas; en este grupo de pacientes es frecuente el abuso de benzodiacepinas y deberían agotarse otros recursos farmacológicos (por ej. ISRS) y no farmacológicos. En aquellos pacientes con trastorno por uso de sustancias que requiera tratamiento con benzodiacepinas se evitarán las de alta potencia y semivida corta, como el alprazolam, por su elevado riesgo de abuso en la población de dependientes de opiáceos. En el caso de requerir el uso de benzodiacepinas se usaran fármacos de semivida larga como el oxacepam o el clordiazepóxido y con prescripción controlada<sup>45</sup>.

Las intervenciones psicoterapéuticas pueden resultar efectivas en el tratamiento de los síntomas depresivos y ansiosos (p.ej., terapia cognitivo-conductual para la depresión, tratamientos conductuales para los trastornos de ansiedad tales como las fobias), y puede ser particularmente útil en aquellos pacientes cuyos síntomas persistan después de la estabilización del consumo de sustancias pero que no presenten sintomatología suficientemente severa como para requerir tratamiento farmacológico.

### **CONCLUSIONES**

La identificación fiable y válida del trastorno psiquiátrico que aparece de forma concomitante al trastorno por uso de sustancias

ha mejorado con la utilización de los criterios DSM-IV y la utilización de la entrevista diagnóstica PRISM, especialmente diseñada para ello. La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica entre los sujetos dependientes de opiáceos que acuden a tratamiento varía entre 44% y 93%, siendo los trastornos depresivos y de ansiedad y los trastornos de personalidad antisocial y límite los más frecuentes. Si bien se reconoce la necesidad de realizar tratamiento adecuado de los trastornos comórbidos, todavía hay escasos estudios controlados que aporten datos concluyentes sobre las pautas terapéuticas más adecuadas.

### **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigación Sanitaria 98/0176 y Red de Trastornos Adictivos G05/003.

### **REFERENCIAS**

- 1 Spitzer RL, Endicott J, Robins E. RDC: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:773-782.
- 2 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1980.
- 3 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
- 4 Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:837-844.
- 5 Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:381-389.

- 6 Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. SCID. History, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 624-629.
- 7 Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff B, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:43-51.
- 8 Bryant KJ, Rounsaville BJ, Spitzer RL, Williams JBW. Reliability of dual diagnosis: Substance dependence and psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:251-257.
- 9 Ross HE, Swinson R, Doumani S, Larkin EJ. Diagnosing comorbidity in substance abusers: a comparison of the test-retest reliability of two interviews. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1995; 2:167-185.
- 10 Williams JBW, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, Howes MJ, Kane J, Pope HG, Rounsaville B, Wittchen HU. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 630-636.
- 11 Kadden RM, Kranzler H, Rounsaville B. Validity of the distinction between "substance induced" and "independent" depression and anxiety disorders. *Am J Addict* 1995; 4:107-117.
- 12 Kranzler H, Kadden RM, Babor T, Tenne H, Rounsaville B. Validity of the SCID in substance abuse patients. *Addiction* 1996; 91:859-868.
- 13 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- 14 Hasin D, Trautman K, Endicott J. Psychiatric research interview for substance and mental disorders: phenomenological based diagnosis in patients who abuse alcohol or drugs. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:3-8.
- 15 Hasin DS, Trautman KD, Miele GM, Samet S, Smith M, Endicott J. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1195-201.
- 16 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 Psychiatry* 2004; 161:1231-7.
- 17 Abbott PJ, Weller SB, Walker SR. Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: preliminary data. *J Addict Dis* 1994; 13:1-11.
- 18 Brooner RK, King VL, Kidorf M, et al. Psychiatric and substance use comorbidity among treated-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:71-80.
- 19 Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD. The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 271-80.
- 20 Chen CC, Tsai SY, Su LW, Yang TW, Tsai CJ, Hwu HG. Psychiatric co-morbidity among male heroin addicts: differences between hospital and incarcerated subjects in Taiwan. *Addiction* 1999; 94:825-32.
- 21 Darke S, Ross J. Polydrug dependence and psychiatric comorbidity among heroin injectors. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48:135-41.
- 22 Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: recent findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1067-1071.
- 23 King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Brooner RK. Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: change during drug abuse treatment. *J Addict Dis* 2000; 19:65-83.
- 24 Kokkevi A, Stefanis C. Drug abuse and psychiatric comorbidity. *Comp Psychiatry* 1995; 36:329-37.
- 25 Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. DSM-III personality disorders in opiate addicts. *Compr Psychiatry* 1982; 23:572-81.
- 26 Krausz M, Verthein U, Degkwitz P. Psychiatric comorbidity in opiate addicts. *Eur Addict Res* 1999; 5: 55-62.
- 27 Mason BJ, Kocsis JH, Melia D, Khuri ET, Sweeney J, Wells A, Borg L, Millman RB, Kreek MJ. Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *J Addict Dis* 1998; 17:75-89.
- 28 Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:161-8.
- 29 Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE. Clustering of multiple substance use and psychiatric diagnoses in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:127-34.

- 30 Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, Herman I, Hole A.. Psychotherapy for opiate addicts: does it help? *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:639-45.
- 31 Oyefeso A, Sedwick P, Ghodse H. Subjective sleep-wake parameters in treatment-seeking opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61:271-80.
- 32 Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B, Cherry G, Kronborg I. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. *Addiction* 2001; 96:395-403.
- 33 Strain EC, Stitzer ML, Bigelow GE. Early treatment time course of depressive symptoms in opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:215-221.
- 34 Woody GE, O'Brien C, Rickels K. Depression and anxiety in heroin addicts: a placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *Am J Psychiatry* 1975; 132:447-450.
- 35 Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:454-456.
- 36 Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, Wilber CH, Prusoff BA, Riordan CE. Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 649-653.
- 37 Nunes, EV, Quitkin, FM, Donovan, SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koeng T, Brady R, McGrath PJ, Woody G. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:153-160.
- 38 Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1988; 50:221-226.
- 39 Dean AJ, Bell J, Mascord DJ, Parker G, Christie MJ. A randomised, controlled trial of fluoxetine in methadone maintenance patients with depressive symptoms. *J Affective Disorders* 2002; 72:85-90.
- 40 Carpenter KM, Brooks AC, Vosburg SK, Nunes EV. The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: a controlled clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:123-34.
- 41 Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005 (in press).
- 42 McGrath PJ, Nunes EV, Quitkin FM. Current concepts in the treatment of depression in alcohol-dependent patients. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23:695-711.
- 43 Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD. Comorbid alcoholism and depression: treatment issues. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Supl. 20):32-41.
- 44 Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:444-69.
- 45 Farré M, Terán MT, Roset PN, Torrens M, Mas M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone maintained patients. *Psychopharmacology* 1998; 140:486-495.

