

## 6

## 6.4. Aspectos genéticos de las drogodependencias

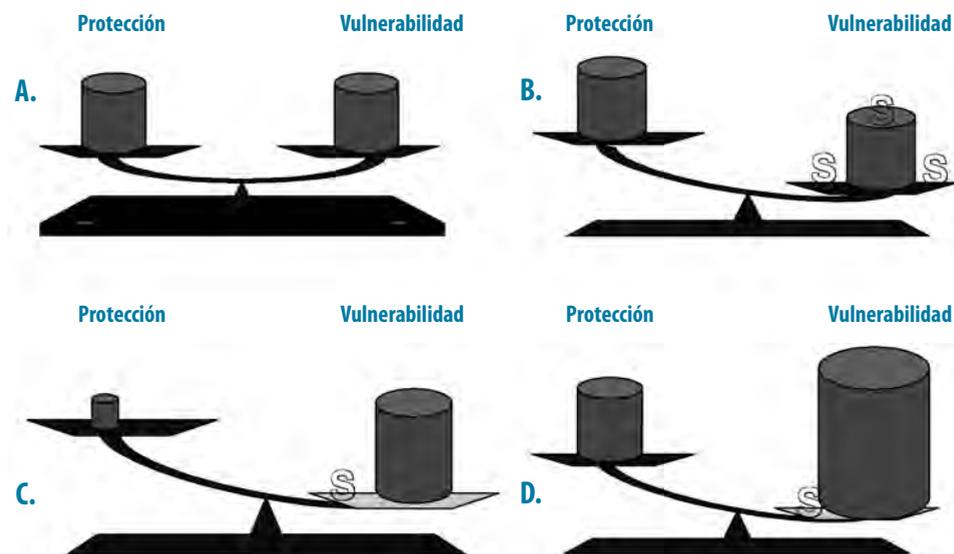
*J. Hoenicka, G. Ponce, G. Rubio, M. A. Jiménez-Arriero*

Las adicciones se asocian a comportamientos que tienen en común la persistencia, compulsividad y la falta de control en el consumo de drogas de abuso o de una actividad. El riesgo para el inicio del consumo de una droga de abuso y para el desarrollo de una conducta adictiva se asocia a factores genéticos, epigenéticos y ambientales. El equilibrio entre el individuo, el ambiente y la sustancia puede inclinarse a favor del trastorno adictivo en las siguientes situaciones: a) Consumo excesivo mantenido; b) escasa protección ambiental y c) elevada vulnerabilidad biológica (Figura 1). Por lo tanto la vulnerabilidad individual para el cambio desde el uso de la droga hacia la adicción propiamente dicha, es un rasgo complejo donde intervienen múltiples factores biológicos y ambientales, sus interacciones y el contacto con la sustancia de abuso.

### Herencia de los trastornos por uso de sustancias

En los trastornos por uso de sustancias los valores de heredabilidad son variables y dependen de la sustancia de abuso y del rasgo estudiado en el trastorno (Tabla 1). Se han descrito valores moderados, como es el caso de los alucinógenos, estimulantes y la marihuana; hasta muy altos como por ejemplo en la nicotina, el alcohol, los opiáceos y la cocaína. En el caso del alcoholismo, se ha descrito que la cantidad de alcohol consumida, la frecuencia del consumo y la presencia comórbida de otras adicciones se asocian a factores genéticos. Estas comprobaciones han impulsado

Figura 1: Equilibrio y desequilibrio entre individuo, ambiente y sustancia (S)



A. Ausencia de dependencias

B. C. y D. expresión del trastorno: B. Consumo excesivo mantenido C. Escasa protección ambiental y D. Elevada vulnerabilidad biológica

la búsqueda de rasgos endógenos bajo la presunción de una mayor “cercanía” a los genes. Estos rasgos son llamados endofenotipos y cumplen las siguientes características: a. son hereditarios, b. se manifiestan en el individuo aunque la enfermedad no esté activa, c. dentro de las familias debe co-segregar con la enfermedad, y d. dentro de las familias debe encontrarse en pacientes y familiares sanos con una frecuencia mayor que en la población.

Los endofenotipos corresponden a aquellas alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos, y que en conjunto son un reflejo de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad. Son además una expresión de la vulnerabilidad, y por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad. El uso de estos marcadores endógenos en los estudios genéticos podría aumentar el poder de detección de los genes implicados en las drogodependencias.

A pesar de las fuertes evidencias de la existencia de factores de riesgo genéticos en las adicciones, aún no se han podido detectar genes específicos que de forma inequívoca estén relacionados con la vulnerabilidad/protección a estos trastornos. Por el carácter complejo de la herencia de las adicciones en la investigación de genes de baja contribución ha resultado insuficiente el poder estadístico de los instrumentos que disponemos en la actualidad. Los alelos de genes que parecen conferir susceptibilidad para algún trastorno mental son en algunos casos muy frecuentes en la población general, y en algunas circunstancias quizá proporcionen más ventajas adaptativas que predisposición a la enfermedad. En general las herramientas utilizadas para los estudios de genética molecular humana en enfermedades complejas son los polimorfismos genéticos que pueden estar localizados en un gen concreto escogido según hipótesis patológicas (estudio de genes candidatos); o bien estos polimorfismos pueden estar repartidos por el genoma donde cada gen es interrogado para su asociación con la enfermedad.

## Genética molecular de los trastornos por uso de sustancias

Los polimorfismos de un nucleótido (SNPs, “*single nucleotide polymorphisms*”) son el tipo de marcador genético más utilizados en la actualidad y su estudio se ha convertido en la herramienta fundamental para estudiar si existe o no una asociación entre un trastorno y un gen. Además, el estudio de varios SNPs dentro de un mismo gen candi-

Tabla 1. Valores de heredabilidad estimados para diferentes drogas de abuso.

Fenotipo	Heredabilidad
<b>Dependencia a la nicotina</b>	
Persistencia	28-84%
Consumo de cigarrillos	45-86%
Dependencia	31-75%
Síntomas de abstinencia	26-48%
Capacidad para dejar de fumar	50-58%
<b>Dependencia al alcohol</b>	
Abuso/Dependencia	50-70%
Niveles de consumo	45-58%
<b>Dependencia a opiáceos</b>	
Abuso/Dependencia	43-60%
<b>Dependencia a sedantes</b>	
Abuso/Dependencia	29-58%
<b>Dependencia a psicoestimulantes</b>	
Abuso/Dependencia	42-74%

dato puede permitir la definición y el estudio de haplotipos que dan más información acerca de la implicación del gen con el trastorno. Un haplotipo está constituido por un grupo de SNP de un gen que al estar muy cercanos tienden a heredarse juntos. Esto quiere decir que los alelos de un haplotipo no son separados por eventos de recombinación y que pueden transmitirse “en bloque” pudiéndose establecer de esta forma combinaciones de variaciones dentro de un gen que pueden estar implicadas en el fenotipo.

### Estudios indirectos de búsqueda de genes

En la estrategia indirecta se hace una búsqueda de los posibles genes implicados en un trastorno a lo largo del genoma (“*Whole Genome Scan*” o “*Genome-Wide Association Studies, GWAS*”) sin la definición previa de una hipótesis. En el GWAS se compara el genoma de un grupo de pacientes con el genoma de un grupo de individuos control sanos. Con esta estrategia se han identificado varios loci de riesgo para las adicciones, entre ellos, una región candidata en el cromosoma 12 donde 2 SNPs estuvieron asociados con el trastorno. También se encontraron con este procedimiento dos polimorfismos en el cromosoma 11 dentro del gen candidato BDNF (“*Brain derived neurotrophic factor*”), factor neurotrófico cerebral que influye en la actividad de la dopamina y la serotonina. Otros loci en los cromosomas 3, 4, 10, 13 y X dieron valores de asociación a las drogodependencias positivas que coinciden con valores previos de ligamiento para estudios de dependencia al alcohol o la nicotina. En el cromosoma 4 la región de asociación positiva contiene el gen ADH3 que codifica el enzima alcohol deshidrogenasa, cuyas variaciones se han asociado a la vulnerabilidad/protección al alcoholismo.

La convergencia de varias búsquedas genómicas en pacientes con trastornos por uso de sustancias ha permitido identificar tres regiones candidatas una de ellas en la zona telomérica del cromosoma 11p donde localiza, entre otros genes de especial relevancia neurológica, el gen DRD4 para el receptor dopaminérgico D4. Los otros dos loci se han encontrado en el cromosoma 4, uno que contiene el cluster de los genes del enzima alcohol deshidrogenasa y otro en el cromosoma 4p cerca de la región centromérica que contiene el cluster de los genes para la subunidad A del receptor GABA.

Se ha reportado una búsqueda genómica en dos muestras independientes de poli-abusadores donde se identificaron 89 genes cuyas variaciones podrían estar implicadas en la vulnerabilidad/protección al consumo de sustancias de abuso. Los 89 genes codificaban proteínas, en su mayoría expresadas en cerebro, implicadas en adhesión celular, estructurales, enzimas, procesamiento, receptores, canales iónicos, transportadores, factores de transcripción y también proteínas de función desconocida.

### Estrategia Directa: estudio de genes candidatos

La identificación de un gen candidato comienza con la asunción hipotética de su implicación en la enfermedad. Se asume que un gen es un buen candidato a estar implicado en una patología dada en base al conocimiento, por ejemplo, de la fisiología celular y la bioquímica de las proteínas de las vías implicadas, o el derivado de los tratamientos farmacológicos de los pacientes.

A modo de ejemplo, en este capítulo resumiremos los hallazgos más relevantes para algunos de los principales genes candidatos en las drogodependencias:

#### Genes del enzima alcohol deshidrogenasa

Los dos principales ejemplos de los genes verificados de la adicción en humanos, codifican los enzimas que catalizan los pasos consecutivos en el metabolismo del alcohol: la alcohol deshidrogenasa (ADH; gen ADH1B) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH; gen ALDH2). El enzima ADH metaboliza el etanol a acetaldehído, un intermediario tóxico, que es convertido a acetato por el enzima ALDH. Los polimorfismos funcionales más relevantes de los genes ADH1B y ALDH2 son el cambio His47Arg y Glu487Lys, respectivamente. La más alta actividad de ADH asociada al alelo His47 o la más baja actividad de ALDH asociada al alelo Lys487 son responsables de la acumulación de acetaldehído que sigue, en los individuos portadores, a la toma de alcohol. La acumulación de acetaldehído causa una reacción adversa que hace

menos probable una futura ingesta de alcohol, al igual que en el tratamiento con disulfiram. En varios países asiáticos, como Japón, donde los dos alelos dominantes, el His47 para ADH1B y el Lys487 ALDH2 son muy frecuentes, la mayoría de la población tiene el genotipo heterocigoto u homocigoto que es protector frente al alcoholismo.

### Genes de la dopamina

En las conductas adictivas, todos los genes implicados en la transmisión dopaminérgica podrían ser candidatos, debido a que todas las drogas de abuso, aunque actúan en diferentes regiones del sistema de recompensa, producen el mismo resultado final: El aumento de actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, implicado en el reforzamiento positivo de la droga, y también en el aprendizaje y reconocimiento de los estímulos asociados al consumo. Las diversas funciones fisiológicas de la dopamina (DA) están mediadas por su unión a cinco receptores distintos que por su estructura y características farmacológicas han sido agrupados en dos familias: los análogos al receptor D1 (D1-like: D1 y D5) y los análogos al D2 (D2-like: D2, D3, y D4).

Muchos de los trabajos de genes que codifican los receptores dopaminérgicos se han centrado en explorar las posibles asociaciones entre polimorfismos de estos genes y enfermedades neurológicas y psiquiátricas. De todos ellos, los más estudiados han sido los genes que codifican todos los receptores de dopamina, especialmente el D2 codificado por el gen *DRD2* (cromosoma 11q 22-q23). De hecho, una de las variaciones genéticas más estudiadas, en un amplio rango de desórdenes psiquiátricos y rasgos de personalidad, ha sido el polimorfismo TaqIA (NCBI: rs 180047) localizado cerca del extremo 3' de este gen. Desde que se identificó por primera vez la relación entre TaqIA y el alcoholismo, el alelo A1 y el genotipo A1+ (heterocigóticos u homocigóticos para A1) de TaqIA, han sido relacionados con este trastorno de uso de sustancias en muestras de población Caucásica independientes; así como también en otras adicciones incluyendo la dependencia a cocaína, nicotina y opiáceos, y en la ludopatía. También se ha relacionado el alelo A1 con rasgos comórbidos en pacientes con alcoholismo, como por ejemplo, rasgos psicopáticos, anomalías en la onda P300 (en el lóbulo occipital), altos niveles de ácido homovanílico en la orina, menor atención y menos control inhibitorio. El interés en el gen *DRD2* ha permitido la acumulación de mucha información del TaqIA SNP; sin embargo, ahora se sabe que este polimorfismo localiza en el exón 8 de un gen denominado ANKK1 (“ankyrin repeat and kinase domain containing 1”), donde causaría el cambio del glutamato 713 a lisina (E713K) en el péptido. Este hallazgo ha abierto el debate ante la posible relación que puede existir entre esta quinasa, el receptor D2 y el sistema dopaminérgico; y también, ha abierto un nuevo escenario alternativo para la explicación del fenómeno genético de la asociación del polimorfismo TaqIA a las conductas adictivas y rasgos asociados.

La caracterización de la proteína ANKK1 y su patrón de expresión en células astrogiales no solo en la edad adulta sino también en el neurodesarrollo sugieren que la fisiopatología subyacente al proceso adictivo podría, en parte, involucrar elementos estructurales de vulnerabilidad que facilitarían la disfunción en el cerebro adulto responsable del establecimiento de estos trastornos.

### El receptor GABA

GABA (ácido gamma-amino butírico) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro y el receptor GABAA (mediado por cloruro) actúa en las neuronas que son facilitadas por el alcohol y por las benzodiazepinas. En humanos, una variante del gen *GABRA2* (Pro385Ser) se ha ligado a la sensibilidad al alcohol y las benzodiazepinas. Este polimorfismo de GABAA podría por tanto asociarse a una baja respuesta al alcohol o una baja sensibilidad, que se considera es predictivo de la preferencia de consumo de alcohol en roedores y alcoholismo en humanos. Las variaciones en la respuesta al alcohol en humanos y la sensibilidad al alcohol en ratones son rasgos más farmacodinámicos que metabólicos (o farmacocinética) en su origen, lo que apunta a diferencias potenciales en los receptores o moléculas de señalización. En humanos están implicados clusters de genes de los cromosomas 4 y 5. El mapeo por desequilibrio de ligamiento ha refinado estos loci: en el cromosoma 4 el gen para la subunidad alfa2 del receptor tipo A de GABA y en el cromosoma 5 el gen para la subunidad alfa6 del receptor tipo A de GABA.

También se ha estudiado en pacientes alcohólicos si las variaciones del gen *GABRA2* están implicadas en el alcoholismo en población Caucásica. El análisis de haplotipos reveló la existencia de dos haplotipos mayoritarios y uno menos

frecuente que estaba sobre-representado en alcohólicos con antecedentes familiares al alcoholismo y con presentación más temprana.

## Farmacogenética y farmacogenómica de los trastornos adictivos

La farmacogenética estudia los factores genéticos implicados en la variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco con el objetivo de prescribir el tratamiento más eficaz y también, evitar posibles reacciones adversas. La farmacoterapia de los trastornos psiquiátricos muestra una gran variabilidad en cuanto a la respuesta, siendo su uso prácticamente de carácter empírico, con una mejoría del tratamiento individual del paciente basado casi en el paradigma del ensayo-error. Por ello, el posible uso de la información genética como una guía farmacológica y una manera de mejorar el resultado de los tratamientos aportando a la hora de tomar decisiones de una manera individualizada y basada en términos científicos, ha ido ganando un aumento de la atención. Podemos distinguir en la cinética farmacológica la actuación de proteínas codificadas por genes implicados en el metabolismo, en la distribución, en la acción del fármaco y en su excreción. Todos estos genes tienen polimorfismos que pueden estar asociados a rasgos farmacogenéticos.

En el caso de las adicciones, se han descrito como los rasgos farmacogenéticos pueden estar implicados en la vulnerabilidad como el caso de los genes que codifican las enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol: la alcohol deshidrogenasa (ADH; gen ADH1B) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH; gen ALDH2).

De forma similar, genes que codifican la diana de acción farmacológica también pueden tener un gran impacto en rasgos farmacogenéticos asociados a las adicciones. Por ejemplo, el gen del receptor para opiodes mu (OPMR1) presenta un polimorfismo funcional que cambia una asparragina por un aspártico (Asn40Asp) que determina que los receptores OPMR1Asp40 tengan una afinidad tres veces mayor al ligando beta-endorfina y en consecuencia una mayor activación de las vías de transducción asociadas. Asn40Asp se ha asociado con la adicción a opiáceos y también, con una mejor respuesta a la naltrexona (antagonista de OPMR1) en pacientes con alcoholismo. En pacientes con dependencia a opiáceos, el rango del tratamiento efectivo con metadona (agonista del receptor OPMR1) es muy amplio debido a diferencias genéticas y también ambientales. La metadona es un sustrato de la glicoproteína transportadora P-gp codificada por el gen MDR1 por lo que polimorfismos de este gen podrían estar implicados en la variabilidad de la respuesta al tratamiento en los pacientes. El estudio de pacientes con dependencia a opiáceos y diferente respuesta a la metadona permitió identificar una variante del gen MDR1 asociada al requerimiento de dosis altas para un tratamiento eficaz.

En concreto, los pacientes con genotipo TT para el polimorfismo rs1128503 necesitarían dosis mayores de metadona para lograr una buena respuesta al tratamiento.

El principal objetivo de los estudios farmacogenéticos en pacientes con adicciones sería identificar y categorizar los principales factores genéticos responsables de las diferencias existentes entre individuos en cuanto a la respuesta clínica al tratamiento. Sin embargo, la respuesta al tratamiento farmacológico es muy compleja y está influida no sólo por factores genéticos, sino también por un gran número de factores ambientales que desempeñan un importante papel a la hora de modular la respuesta al tratamiento farmacológico. La posibilidad de predecir la respuesta a un fármaco, podrá permitir un tratamiento individualizado que podrá maximizar las posibilidades de escoger un fármaco adecuado y a la vez ofrecer mejoras tanto en tiempo como a nivel económico, y con ello una importante mejoría en el pronóstico a largo plazo del paciente.

## Conclusiones

La correlación entre la heredabilidad de las diferentes adicciones y la relativamente simple estimación del riesgo a una conducta adictiva indica que una gran parte de las bases de la adicción se relaciona con factores genéticos.

Tabla 2. Algunos ejemplos de estudios de rasgos farmacogenéticos en pacientes con adicciones.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Gen	Efecto
<b>Dependencia a la nicotina</b>			
Sustitución de la Nicotina del tabaco	Agonista de los receptores nicotínicos nAChR	CYP2A6	Los metabolizadores lentos de CYP2A6 presentan mala respuesta al tratamiento
		DRD2 ANKK1 DBH COMT OPMR1	Los portadores de los alelos A1 (ANKK1), 957T (DRD2), 1368A (DBH), Met158 (COMT), Asp40 (OPMR1) presentan mala respuesta al tratamiento
Bupropion	Inhibición de la recaptación de dopamina/norepinefrina	CYP2B6	Buena respuesta en CYP2B6*6
		ANKK1 CHRN2	Los portadores de los alelos A2 (ANKK1), y el genotipo GG de rs2072661 presentan mala respuesta al tratamiento
<b>Dependencia al alcohol</b>			
Naltrexona	Antagonista de los receptores de opiáceos	OPRM1	Dependencia al alcohol Los portadores del alelo Asp40 presentan una buena respuesta aunque respecto a las tasas de abstinencia no se han encontrado diferencias significativas por alelos
<b>Dependencia a opiáceos</b>			
Metadona	Agonista de los receptores de opiáceos	MDR1	Los portadores del genotipo TT de rs1128503 estaban más predispuestos a necesitar dosis más altas del tratamiento
		DRD2	Los portadores del alelo T de rs6275 requieren dosis más altas en el tratamiento

Los avances en la neurobiología de las adicciones han permitido la identificación de algunos de los genes subyacentes y han permitido que se aclaren cuáles son las funciones de ciertos loci de riesgo. Se han identificado genes específicos de sustancias, tal como los genes del metabolismo del alcohol, o los que codifican moléculas dopaminérgicas, que alteran la vulnerabilidad hacia diferentes adicciones y otras enfermedades psiquiátricas.

Las evidencias contundentes acerca de la intervención de factores genéticos a partir de estudios familiares y de concordancia en gemelos indican que más loci asociados a los trastornos psiquiátricos serán encontrados en relación con adicciones específicas y no específicas de sustancia. La información acerca de los genes implicados ayudará a la identificación de marcadores moleculares de vulnerabilidad y o protección y servirán como guías ante nuevos mecanismos moleculares y objetivos para la medicina.

La identificación de las interacciones gen-ambiente es otro punto crucial en el estudio de las adicciones, que por definición dependen de la exposición al agente adictivo y son fuertemente moduladas por otros factores medioambientales.

La investigación genética se dirige a disponer, en el futuro, de información para objetivos terapéuticos, como predictores para el tratamiento y prevención. Claramente el conocimiento de las bases moleculares de las adicciones, junto a las investigaciones de carácter epidemiológico y clínico, tendrán repercusiones en el diseño de nuevos tratamientos orientados a la mejoría y a la recuperación e integración de estos pacientes.

## Bibliografía

*Bierut, L. J., S. H. Dinwiddie, H. Begleiter, R. R. Crowe, V. Hesselbrock, J. I. Nurnberger, Jr et al.* Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:982-8.

*Drgon, T., C. D' Addario, y G. R. Uhl.* Linkage disequilibrium, haplotype and association studies of a chromosome 4 GABA receptor gene cluster: candidate gene variants for addictions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:854-60.

*Goldman, D., y M. A. Enoch.* Genetic epidemiology of ethanol metabolic enzymes: a role for selection. *World Rev Nutr Diet* 1990; 63:143-60.

*Hoenicke, J., M. Aragues, G. Ponce, R. Rodriguez-Jimenez, M. A. Jimenez-Arriero, y T. Palomo.* From dopaminergic genes to psychiatric disorders. *Neurotox Res* 2007; 11:61-72.

*Hoenicke J, Quiñones-Lombraña A, España-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Pérez-González R et al.* The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine. *Biol Psychiatry* 2010; 67(1): 3-7

*Khokhar, J.Y., Ferguson, C.S., Zhu, A.Z. y Tyndale, R.F.* Pharmacogenetics of drug dependence: role of gene variations in susceptibility and treatment. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 50, 39–61.

*Noble, E. P.* D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116:103-25.

*Ponce, G., M. A. Jimenez-Arriero, G. Rubio, J. Hoenicke, I. Ampuero, J. A. Ramos, et al.* The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry* 2003; 18:356-60.

*Uhl, G.R., Liu QR, D. Walther, J. Hess, and D. Naiman.* Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1290-300.

*Yang, B. Z., H. R. Kranzler, H. Zhao, J. R. Gruen, X. Luo, y J. Gelernter.* Association of Haplotypic Variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to Alcohol Dependence in Independent Case-control and Family Samples. *Hum Mol Genet.* 2007; 16(23):2844-53.

# 7

## Comorbilidad

### 7.1. Patología Dual (Patología Psiquiátrica)

*N. Szerman, G. Haro, J. Martínez-Raga, M. Casas*

*Patología dual*, nombre acuñado por Miguel Casas en España, es la denominación clínica de una situación sindrómica en la que concurren una conducta adictiva y otro trastorno mental. En el mundo anglosajón es conocida como Diagnóstico dual, trastorno dual o trastornos concurrentes entre otros, aunque en el mundo hispano la denominación definitiva es la de patología dual. Pese a la arbitrariedad de esta denominación, hoy todos los clínicos conocen la implicación en este nombre de una conducta adictiva y otro trastorno mental.

Desde un punto de vista histórico hay varios factores que han impedido la valoración de la patología dual

- La conceptualización de la adicción como enfermedad mental. De hecho, hasta hace muy poco tiempo se hacía una consideración de esta como problema social, siendo muy reciente su consideración de enfermedad cerebral. Esta consideración se ha apoyado en los avances científicos de las neurociencias, que han revolucionado nuestra comprensión de las conductas adictivas y permiten a través del concepto de patología dual devolver al campo de la biomedicina el estudio, investigación y tratamiento de estos trastornos psicopatológicos.
- La valoración crítica hecha en España al concepto de comorbilidad, como producto de la psiquiatría americana, que ocultaría la inseguridad diagnóstica, frente a los sólidos conocimientos fenomenológicos europeos.
- La existencia de redes clínicas separadas, la de salud mental y la de drogodependencia, para tratar a un único enfermo, que presenta “dos enfermedades” y que ha dado lugar al llamado síndrome de la puerta equivocada: el paciente deambula de una a otra de las redes sin encontrar un abordaje integral que diagnostique su patología dual.
- La creencia de que el consumo abusivo de sustancias, por neurotoxicidad, representaba la fase prodrómica de la dependencia o adicción, hecho puesto en cuestión, por estudios tanto epidemiológicos como clínicos <sup>1</sup>
- El desconocimiento de que el efecto de las sustancias no es el mismo en personas sanas que en sujetos que sufren diferentes trastornos psiquiátricos.
- Confundir o no precisar y diferenciar el diagnóstico de abuso de sustancias con el de dependencia o adicción como se llamará probablemente en el próximo DSM-V. De hecho, el borrador del próximo DSM5 propone la desaparición del diagnóstico de abuso.

- La no incorporación de los diferentes trastornos de personalidad al diagnóstico de la patología dual. De hecho, aun hoy nos encontramos con una corriente del campo de la psiquiatría de las dependencias que niega la existencia de patología del eje II en pacientes con conductas adictivas, sosteniendo que son “artefactos” del estilo de vida de los adictos. Aunque los estudios longitudinales son muy escasos, los hallazgos recientes refutan la teoría del “artefacto” y los factores de personalidad y sus sustratos neurobiológicos son probablemente un elemento etiológico importante
- Efectuar diagnósticos transversales, la adicción o los otros trastornos psicopatológicos, sin considerar un diagnóstico longitudinal que abarque la totalidad del curso natural de la enfermedad.

Por tanto, uno de los problemas que afectan a la moderna psiquiatría es el diagnóstico, que dificulta entre otros problemas, dar cuenta de la llamada comorbilidad o coexistencia de distintas entidades clínicas y que alcanza probablemente su máxima expresión en Patología Dual. Un problema y un desafío en el campo de los trastornos mentales y con las actuales categorías diagnósticas, es la necesidad de formular diagnósticos compartidos, pese al estado incipiente de la investigación científica relevante y falta de pruebas objetivas, con lo que emerge así el consenso clínico y en este sentido la Patología Dual desempeña un liderazgo claro

A diferencia de muchos diagnósticos médicos, basados en solidas evidencias etiológicas, pato fisiológicas y con correlatos terapéuticos, en psiquiatría solemos carecer de esta especificidad.

El problema de la “comorbilidad” afecta a toda la nosología y nosografía psiquiátrica actual, basada en las descripciones fenomenológicas de Kraepelin, que llegaron al DSM III en 1980, después que los propuestos criterios de investigación diagnóstica (RDC), basados en criterios operacionales y fenomenológicos, dieran sus frutos<sup>2</sup>. Pero en relación a los problemas relacionados con el uso de sustancias (alcohol y otras drogas), su consideración y caracterización en los sistemas de clasificación ha ido experimentando también cambios importantes, desde ser valorados como epifenómenos de otros trastornos psicopatológicos, fundamentalmente los trastornos de personalidad, hasta alcanzar entidad diagnóstica, abuso y dependencia a sustancias, en el mencionado DSM III, que ha tenido continuidad en el actual DSM IV, que contempla 13 grupos de trastornos mentales y el 14 para los relacionados con las 11 clases de diferentes drogas o sustancias

Esto nos introduce en la compleja relación entre las actuales categorías diagnósticas entre sí y con el abuso y dependencia a alcohol y otras drogas.

La historia de la medicina muestra que síndromes que se manifiestan como diferentes, pueden corresponder a una etiología común, como sucede con las manifestaciones de la sífilis o de los trastornos por estreptococos, en un momento en que la psiquiatría se propone construir un nuevo marco estable para la investigación, basado en descubrimientos en genómica y las neurociencias, como también en la observación clínica, con el objetivo de mejorar los diagnósticos y los tratamientos.

En este sentido el NIMH (Instituto de Salud Mental) de los EEUU ha lanzado el “*Research Domain Criteria (RDoC)*”, proyecto que intentará reformular los diagnósticos psiquiátricos desde la emergente neurobiología, en lugar de la actual aproximación “neokraepeliniana” que está prácticamente limitada al consenso psiquiátrico y que irá proponiendo futuros esquemas de clasificación<sup>3</sup>. Este proyecto de clasificación se apoya en 3 asunciones

- a. La enfermedad mental como enfermedad cerebral. 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.
- b. Estas disfunciones de los circuitos podrá ser identificada con las herramientas de la neurociencia clínica, incluyendo electro neurofisiología, neuroimagen funcional y nuevos métodos para cuantificar conexiones in vivo.
- c. Se asume que los datos que lleguen desde la genética y la neurociencia clínica dará lugar a biomarcadores, como por ejemplo el factor de “vulnerabilidad”, para el manejo clínico.

Este proyecto a largo plazo aporta sólidas bases para la esperanza, de que nuevos insights originados en la genética y la neurociencia, puedan ser trasladados al desarrollo de herramientas que transformen el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades mentales, den lugar a una nueva nosología y nosografía que permitan el reconocimiento de la hasta ahora llamada comorbilidad, como es el caso de la patología dual y den lugar a un desarrollo racional de nuevos y robustos tratamientos personalizados.

En los EEUU, el NIDA (*National Institute on Drug Abuse*), institución rectora en la investigación en nuestro campo, está comenzando a cosechar los beneficios de los espectaculares avances en neurociencias, dando especial énfasis a los circuitos cerebrales involucrados en la adicción, pero que también se encuentran alterados como es lógico pensar, en otros trastornos psicopatológicos.

Esta nueva comprensión de cómo la enfermedad mental altera los circuitos cerebrales está aportando nuevos conocimientos a la tan frecuente comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y también en la patología dual.

## Epidemiología

Llegados a este punto, debemos de señalar la importancia de las evidencias epidemiológicas, frecuentemente aisladas y no incorporadas por la investigación clínica. Aunque este tema de la epidemiología se desarrolla exhaustivamente en otro capítulo dirigido por Francisco Babín, creemos necesario recordar algunas publicaciones recientes y esclarecedoras.

En 2005 Compton y sus colaboradores del NIDA, publican un artículo de revisión epidemiológica revisando los principales estudios efectuados hasta entonces: *ECA study* (1990), *National Comorbidity Survey* (1995), *National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey* (1995), *International Consortium Psychiatric Epidemiology* (2001), NESARC (2004), con el resultado que todos ellos muestran que trastornos psiquiátricos tienen fuertes vínculos con Uso de Alcohol y otras Drogas, y la probabilidad (odds ratio) fue más elevada para Dependencia que para Abuso (Figura 1)

Figura 1.

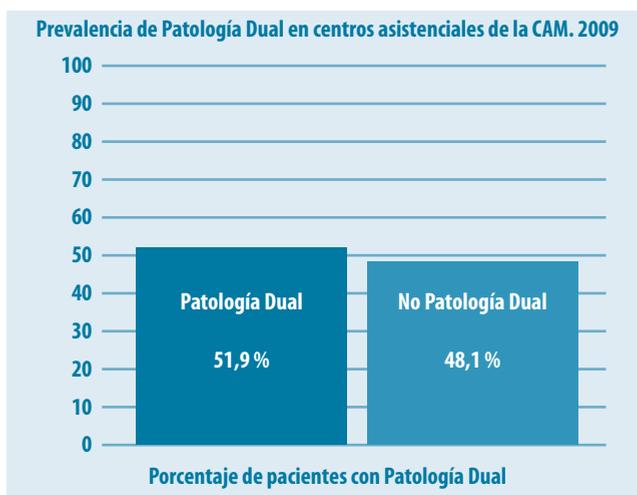
### Epidemiología\*

- ECA study (1990)
- National Comorbidity Survey (1995)
- National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (1995)
- International Consortium Psychiatric Epidemiology (2001)
- NESARC (2004)

**\*Todos ellos muestran que distintos trastornos psiquiátricos tienen fuertes vínculos con el uso de alcohol y otras drogas, y la odds ratio fue más elevada para Dependencia que para Abuso\* (Compton WM et al Am J Psychiatry 2005)**

Existen estudios epidemiológicos que sugieren que cada uno de los trastornos puede contribuir al desarrollo del otro, mientras en otros estudios prospectivos, solo una pequeña, comparativamente, proporción de los trastornos psiquiátricos parece atribuible al uso abusivo de sustancias, mientras una sustancial proporción de trastornos por uso de sustancias parece ser consecuencia de diferentes trastornos psicopatológicos.

Esta afirmación se ha visto reforzada por la publicación en 2010 del seguimiento durante 10 años del *National Comorbidity Survey-NCS*. Entre 1990-92 se llevó a cabo el NCS, encuesta para establecer la prevalencia de T. Mentales y Trastornos por Uso de Sustancias con una muestra representativa de la Población General. Una década después, 2001-2003, un 87,6% de la muestra fue re-evaluada (5001 sujetos). El análisis agregado evidenció que la existencia de otros trastornos mentales se asociaba significativamente con la aparición en los siguientes años de dependencia a nicotina ( $P > 0.001$ ), dependencia de alcohol ( $P > 0.001$ ) y a otras drogas ilegales ( $P > 0.001$ ). Estos factores de riesgo que constituyen los diferentes trastornos mentales podrían permitir identificar subgrupos de pacientes y de sujetos en general con elevado riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de sustancias.



Los estudios epidemiológicos internacionales y el propio NIDA (*National Institute on Drug Abuse*), de EEUU establecen que al menos seis de cada diez pacientes que consultan por trastornos por uso de sustancias presenta patología dual. Ahora disponemos del “Estudio Madrid”, (aun pendiente de publicación), promovido por la Sociedad Española de Patología Dual-SEPD, con una muestra de 837 pacientes asistidos en salud mental y drogodependencias, encontrando una prevalencia de patología dual del 53,3% (Figura 2) del conjunto de todos los pacientes, pero que en la red de adicciones se acercan al 70%. Seguramente, como en el resto de los estudios, si ajustamos el diagnóstico desde abuso a dependencia, la patología dual aumenta y algo más importante, parece ser los enfermos más graves. A mayor gravedad del diagnóstico del trastorno por uso de sustancias (uso, abuso, dependencia) la probabilidad de patología dual aumenta y en algunas patologías mentales la inmensa mayoría de los enfermos sufren de patología dual, como en el trastorno bipolar, algunos trastornos de personalidad, etc.

## Patología Dual y las redes de Tratamiento

Curiosamente, junto con la aparición de los trastornos por uso de sustancias como entidades diagnósticas diferenciadas en 1980, basadas en sólidos fundamentos biomédicos, se crean en general en todo Occidente, redes clínicas separadas de la psiquiatría, para tratar las “toxicomanías”, las redes de las drogodependencias, en donde el énfasis se ponía en el abordaje psicosocial de estas y donde la medicina quedaba relegada a tratar las complicaciones médicas (fundamentalmente infecciones) que sufrían estos individuos.

El desconocimiento de esta patología dual ha dejado a un vasto grupo de pacientes dentro del “limbo” de las “toxicomanías” privándolos de un diagnóstico que pueda modificar el curso clínico de estos sujetos.

Por otra parte, en el curso natural de la enfermedad adictiva contemplamos que un número de pacientes con el paso de los años cambian de sustancia principal (heroína a alcohol por ejemplo) o mantienen conductas abstinentes, aunque continúan en tratamiento, ahora en la red de salud mental. ¿Qué sucede con los pacientes diagnosticados de adicción a sustancias, cuando han dejado de ingerirlas? Son necesarios estudios longitudinales que den cuenta de esta situación clínica evidente.

El tratamiento de la Patología Dual debe ser accesible, completo, integrado y/o coordinado así como centrado tanto en la conducta adictiva como en el otro trastorno psiquiátrico y se trata de un abordaje flexible en tanto en cuanto permite utilizar tanto los conocimientos como las técnicas proporcionadas por las áreas de adicciones y de salud mental.

## El diagnóstico de la Patología Dual

La elevada prevalencia de esta comorbilidad no significa que una cause la otra, incluso si una manifestación, la adición o el otro trastorno psicopatológico aparece en primer lugar, ya que establecer causalidad o direccionalidad, como refiere el NIDA es difícil por varias razones, que se pueden resumir en tres escenarios, no excluyentes <sup>7</sup>:

- El abuso de sustancias puede causar en los abusadores vulnerables uno o más síntomas de otra enfermedad mental, como sucede con el mayor riesgo de psicosis en los que abusan de cannabis.
- Las distintas manifestaciones de la enfermedad mental, incluso sub-clínicas, conduce al abuso/dependencia de sustancias como una forma de automedicación, como sucede por ejemplo con el uso de tabaco por los sujetos con esquizofrenia que se cree mejora los síntomas de la enfermedad, como la cognición.
- Ambas manifestaciones de la patología dual pueden originarse en factores y sustratos cerebrales comunes, como vulnerabilidad genética, traumas infantiles precoces y déficit en circuitos y sistemas cerebrales implicados en ambas alteraciones.

Diagnosticar en un momento histórico, donde los avances en las neurociencias ponen en cuestión la nosología y nosografía psiquiátrica al uso, nos recuerda que debemos diagnosticar esta situación clínica que representa la patología dual con las actuales y vigentes categorías diagnósticas, por lo que debemos 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.

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 aun no ha completado su maduración y el impacto de drogas de abuso tiene una relevancia mucho mayor.

El diagnóstico de la Patología Dual debe ser bidireccional, teniendo en cuenta la existencia habitual de dos redes de tratamiento, que tratan “dos enfermedades”, pero un único enfermo. En la red de salud mental debe pensarse y por tanto explorar la presencia de abuso/dependencia de sustancias en todas las patologías que demandan tratamiento, incluyendo las drogas integradas en nuestra cultura, como las xantinas (caféina-colas), tabaco, alcohol e hipnosedantes y analgésicos.

En la red de adicciones debe explorarse el efecto de las sustancias sobre el sujeto y su vinculación a otros trastornos psicopatológicos, que en caso de dependencia es muy probable. Esto posibilitará un diagnóstico integral, que evi-

tará dejar a un número significativo de los pacientes sin la posibilidad de un tratamiento adecuado. Recordemos a modo de ejemplo que en diferentes publicaciones del estudio epidemiológico NESARC, el trastorno por ansiedad generalizada presenta un 50% de comorbilidad con uso de sustancias<sup>8</sup> y que el trastorno por ansiedad social (fobia social), la mitad de los cuales sufren patología dual, el uso de alcohol precede al diagnóstico de la patología dual al alcohol en un 80% de los casos<sup>9</sup>

Los trastornos psiquiátricos que pueden ser objeto del diagnóstico de patología dual son los siguientes:

- **Esquizofrenia** y trastornos relacionados.
- **Trastornos por internalización**, en el que podemos incluir las diferentes categorías de trastornos ansiosos, trastorno por estrés post-traumático y los trastornos afectivos (depresión, bipolares).
- **Trastornos por externalización** como el TDAH, y el Trastorno Antisocial de la Personalidad (incluyendo la psicopatía).
- **Trastornos de Personalidad**, aunque estos se pueden incluir en los grupos anteriores; el trastorno esquizotípico entre los relacionados con la esquizofrenia, el trastorno evitativo de la personalidad entre los de internalización y el Trastorno Límite de la Personalidad con características de internalización fundamentalmente, pero también de externalización.

No debemos olvidar las adicciones comportamentales, como el juego patológico, que en el borrador del DSM5 ya se clasifican como trastorno adictivo, y que cursan en su inmensa mayoría con diagnósticos comórbido de uso de sustancias y otros trastornos psicopatológicos.

## Bases neurobiológicas comunes

La investigación en neurociencias viene desde hace más de una década, aportando información de posibles explicaciones a la existencia de la patología dual. Desde las primeras hipótesis que proponían que el uso continuado de alcohol y otras drogas producirían una neuroadaptación de los sistemas biológicos que daría lugar a manifestaciones psiquiátricas, a otras más recientes que postulan que la patología dual representa expresiones fenotípicas de anomalías neurobiológicas premorbidas comunes.

Una de las áreas más activas de la investigación es la que trabaja sobre las alteraciones genéticas comunes a la patología dual. El NIDA estima que los factores genéticos contribuyen en un 40-60% a la vulnerabilidad, que surge de complejas y múltiples interacciones genéticas, con influencias medioambientales (epigenética). En algunos casos, un gen puede actuar directamente, como cuando una proteína mediatiza la respuesta de un sujeto a los efectos de una droga (si la experiencia es placentera o no). Pero los genes pueden actuar de forma indirecta, al modificar como un sujeto responde al estrés, o los riesgos que se asumen en conductas en “buscadores de novedades”. Algunas regiones del genoma humano han sido ligadas a estos riesgos compartidos.

Otra área de investigación relevante es que proponen la involucración de circuitos cerebrales comunes, de los cuales el más mencionado es el dopaminérgico, afectado en conductas adictivas a sustancias y comportamentales, pero también en la depresión, esquizofrenia y otros trastornos mentales, al mismo tiempo en la forma en que el estrés crónico puede incidir en el riesgo de conductas adictivas.

De forma más reciente se conoce la implicación de disfunciones en circuitos cerebrales interrelacionados, como el sistema neurobiológico del estrés, el sistema colinérgico nicotínico, el endocannabinoide endógeno, y neuropeptidos como oxitocina, vasopresina y opioides endógenos, involucrados en complejas conductas como los sistemas de filiación y relaciones interpersonales.

Respecto al sistema opioide endógeno, uno de los que es objeto de especial relevancia en la investigación de la patología dual, no sorprende que desde una perspectiva evolutiva los neurocircuitos del dolor físico se solapen con aquellos involucrados en complejas emociones sociales. La exposición a traumas precoces como bien a unas variantes genéticas del sistema opioide, podría ser asociada a alteraciones funcionales, con cambios en el proceso de recompensa y con vulnerabilidad al abuso de drogas y otros trastornos mentales. Todo lo cual sugiere un papel relevante a los fármacos opioides en tratar trastornos mentales como depresión, ansiedad y patología dual <sup>10</sup>.

De esta forma, las neurociencias comienzan a aclarar nuestra comprensión de como el cerebro crea estados de la mente, nos orienta a conocer nuevas aproximaciones clínicas, que enriquecen nuestro esfuerzo por ayudar a los pacientes y sus familias con patología dual a comprender las enfermedades y poder vivir con ellas.

## El desafío de la Patología Dual

Nos encontramos así con la Patología Dual, que se convierte en un auténtico desafío.

- Desafío para los Sistemas Sanitarios, que deben hacer frente a pacientes complejos, con patologías médicas, psiquiátricas, adictivas, que deambulan entre diferentes redes sanitarias.
- Desafío social, para pacientes estigmatizados por su “doble” patología, la adicción y la enfermedad mental, a la cual se añaden en ocasiones, enfermedades infecciosas como el SIDA que añaden un nuevo factor estigmatizador.
- Desafío a los Sistemas de Clasificación de las enfermedades mentales, que anclados en antiguas concepciones de las enfermedades, no consiguen dar cuenta de esta comorbilidad, que incorpora ya en el borrador del futuro DSM5 las adicciones comportamentales, como el juego patológico.
- Desafío Clínico y Terapéutico, respecto a la aún incipiente formación de los profesionales de ambas redes, la escasez de instrumentos clínicos adecuados, la existencia de medicamentos con “dos cabezas” que pueden actuar simultáneamente en ambas manifestaciones psicopatológicas, pero sin indicaciones aprobadas por las agencias de medicamentos.
- Desafío a la moral vigente que debe comenzar a aceptar que las drogas objeto de abuso tienen un correlato neurobiológico, como lo revelan la existencia de un sistema opioide endógeno (y los neuropéptidos), un sistema colinérgico/nicotínico, un sistema endocannabinoide endógeno y un sistema neurobiológico del estrés. Los datos de la investigación en neurociencias comienzan a aportar evidencias que harán necesario, probablemente en un futuro no muy lejano, el tratamiento de los trastornos mentales con medicamentos agonistas opioides, cannabinoides, etc.

## Conclusión

El abordaje de las conductas adictivas y otras enfermedades mentales no es posible sin la consideración de la patología dual, como una entidad clínica que requiere de habilidades que no son solo la suma de los conocimientos de ambas áreas por separado. También a diseñar programas específicos de prevención primaria como secundaria. Esta valoración producirá un significativo impacto en la evolución de la morbi-mortalidad de ambas manifestaciones psicopatológicas y en la mejora de la salud pública.

## Bibliografía

*Alegria AA, Hasin DS, Nunes EV, Liu SM, Davies C, Grant BF, Blanco C.* Comorbidity of generalized anxiety disorder and substance use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2010 Sep; 71(9):1187-95.

*Compton WM, Thomas YE, Conway KP, Collier JD.* Developments in the epidemiology of drug use and drug use disorders *Am J Psychiatry.* 2005 Aug; 162(8):1494-502.

*Frisher M, Crome I, Macleod J, Millson D, Croft P.* Substance misuse and psychiatric illness: prospective observational study using the general practice research database. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 847-850.

*Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen 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 167;7: 748-751

*NIDA Research report series.* Comorbidity: addiction and other mental illnesses. NIH Publication number 08-5771. December 2008.

*Robins E, Guze SB.* Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 983-987.

*Schuckit MA, Danko GP, Smith TL, Bierut LJ, Bucholz KK, Edenberg HJ, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI Jr, Trim R, Allen R, Kreekbaum S, Hinga B.* The prognostic implications of DSM-IV abuse criteria in drinking adolescents. *Drug Alcohol depend.* 2008; 97: 94-104

*Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, Heimberg RG, Liu SM, Grant BF, Blanco C.* Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2010 Jun;40(6):977-88.

*Stein DJ, van Honk J, Ipser J, Solms M, Panksepp J.* Opioids: from Physical pain to the pain of social isolation *CNS Spectr.* 2007 Sep; 12(9):669-70, 672-4.

*Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N, Kessler RC.* Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction.* 2010 Jun; 105(6):1117-28.