



Trabajo Final de Grado

Artículo científico de revisión bibliográfica

Diagnóstico dual: la esquizofrenia y el consumo de cocaína. Implicaciones en su comprensión y tratamiento.

31/10/2019

Montevideo, Uruguay

Estudiante: Clavijo Sanguinetti, Fabiana (C.I. 4.893.697-6)

Tutora: Asist. Mag. Gabriela Fernández Theoduloz

Revisora: Prof. Adj. Dra. Victoria Gradín

Resumen

Introducción: Existen diferentes teorías que intentan explicar por qué casi el 50% de las personas con esquizofrenia consumen sustancias psicoactivas, problema denominado como diagnóstico dual. Según la literatura previa, las causas de por qué ocurre esto siguen siendo un enigma que se traducen en resultados inconclusos por parte de los estudios empíricos que tratan el tema. Esta revisión tuvo como objetivo general recopilar información acerca del diagnóstico dual como entidad compleja. Fueron recopilados los datos de 24 estudios empíricos que evalúan el efecto del consumo de psicoestimulantes sobre el rendimiento cognitivo, los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y su tratamiento en personas con un diagnóstico dual, con interés específico en el consumo de cocaína (se excluirán otras drogas). Más específicamente, en base estudios empíricos ejecutados entre abril de 2005 y diciembre de 2017, se busca analizar el efecto del trastorno por abuso de sustancias (SUD) por consumo de cocaína en personas con un diagnóstico de esquizofrenia (SZ) en el rendimiento cognitivo y los síntomas positivos y negativos de la patología. Por último, busca evaluar la eficacia de los diferentes antipsicóticos en la reducción del *craving* y consumo de cocaína, y los síntomas positivos y negativos.

Conclusiones: los pacientes con esquizofrenia no adictos tuvieron peor o similar rendimiento cognitivo en comparación con los pacientes con diagnóstico dual, sin diferencias significativas en los síntomas. Con respecto al tratamiento, la olanzapina fue el antipsicótico más efectivo en la reducción del consumo, mientras que el aripiprazol mostró efectividad sobre el *craving*.

Palabras clave: esquizofrenia; trastorno por abuso de sustancias; diagnóstico dual; cocaína.

Abstract

Introduction: There are different theories that try to explain why almost 50% of people with schizophrenia consume psychoactive substances, a problem called dual diagnosis. According to previous literature, the causes of why this occurs remain an enigma that results in unfinished results by empirical studies that address the issue. This review aimed to collect information about dual diagnosis as a complex entity. Data were collected from 24 empirical studies that evaluate the effect of psychostimulant consumption on cognitive performance, positive and negative symptoms of schizophrenia and its treatment in people with a dual

diagnosis, with specific interest in cocaine use, were collected. (other drugs will be excluded). More specifically, based on empirical studies carried out between April 2005 and December 2017, we seek to analyze the effect of substance abuse disorder (SUD) by cocaine use in people with a diagnosis of schizophrenia (SZ) on cognitive performance and the positive and negative symptoms of the pathology. Finally, it seeks to evaluate the efficacy of different antipsychotics in reducing *craving* and cocaine use, and positive and negative symptoms. *Conclusions:* non-addicted patients with schizophrenia had worse or similar cognitive performance compared to patients with dual diagnosis, without significant differences in symptoms. With regard to treatment, olanzapine was the most effective antipsychotic in reducing consumption, while aripiprazole showed effectiveness on *craving*.

Keywords: schizophrenia; substance use disorder; dual diagnosis; cocaine.

Abreviaturas:

SZ - schizophrenia → esquizofrenia

SUD - substance use disorder → trastorno por abuso de sustancias

DD - dual diagnosis → diagnóstico dual

SA - schizoaffective disorder → trastorno esquizoafectivo

Introducción

La esquizofrenia —a partir de ahora se menciona como SZ—, término acuñado en 1908 por Bleuler, y antiguamente conocida como demencia precoz de Kraepelin (1887), es una psicosis crónica altamente incapacitante, que se caracteriza por un deterioro progresivo del sujeto, quien cesa de construir su mundo en comunicación con los demás, para perderse en un pensamiento autístico (Ey, 1980). Esta psicosis implica una pérdida de contacto vital con la realidad y la presencia de una forma lógica del sujeto de explicar esta como una suerte de arbitrariedad interna dejando de lado —escindiendo— el mundo externo, conocido como racionalismo mórbido (Minkowski, 1927).

El criterio utilizado por los estudios incluidos en esta revisión corresponde al DSM-IV. Para este manual la SZ se entiende como una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye, por lo menos, 1 mes de síntomas de la fase activa, es decir, con 2 o más de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos (American Psychiatric Association, 2000). Los síntomas de la SZ se pueden categorizar en positivos,

negativos y déficits cognitivos (Andreasen, 1983). Los síntomas negativos refieren a la incapacidad de sentir placer (anhedonia), la falta de voluntad (abulia), la falta de interés y motivación, y también acompañado de la indiferencia frente a estímulos externos (apatía) y la incapacidad de poner en marcha una acción (apragmatismo). Estos síntomas implican un retraimiento autístico que altera las relaciones interpersonales, desembocando en una pérdida de la percepción de las necesidades de los otros, y una excesiva demanda y dificultad para establecer contactos significativos con otras personas (Gabbard, 2002). A nivel neuronal, los síntomas negativos estarían asociados a la corteza prefrontal medial y la amígdala. Estas están particularmente vinculadas con el deterioro en el procesamiento de la información social en la SZ (Potvin, 2009; Gradin et al., 2012). Asimismo, se asocian con un déficit en la transmisión de dopamina en los receptores D1 en la corteza prefrontal (Guillin et al., 2007). Los síntomas positivos o psicóticos, por su parte, están conformados por los delirios —ideas fijas ante la evidencia de lo contrario— y las alucinaciones —experiencias sensoriales tanto visuales como auditivas, táctiles, gustativas y olfativas de algo que no está presente, es decir, falsas y engañosas—. Su correlato neuronal ha sido investigado a partir del efecto de psicoestimulantes como la cocaína que pueden llegar a producir síntomas psicóticos, los cuales se deberían a una estimulación excesiva por parte de la dopamina mesolímbica de los receptores D2 (Guillin et al., 2007).

La esquizofrenia forma parte de los trastornos mentales severos y persistentes (TMSP) afectando a más de 21 millones de personas en el mundo (Blows, 2016). La OMS ha clasificado a la SZ como la octava causa de discapacidad entre todas las enfermedades en todo el mundo en edad de 15 a 44 años (Organización Mundial de la Salud, 2002). Según el Estudio Global de la Carga de Enfermedades 2015, el número de años de vida perdidos ajustados por los años vividos con una discapacidad (DALYs) debido a la esquizofrenia ha aumentado en más de un 17% desde 2005 (Kassebaum et al., 2016).

Las razones por las cuales un sujeto desarrolla SZ siguen siendo un enigma. Existe consenso en la convergencia de una serie de factores que interactúan de manera compleja, los cuales pueden ser tanto biológicos (ej. predisposición genética, desregulación del sistema dopaminérgico y alteraciones de la corteza prefrontal) o del ambiente (dinámicas familiares) como son los conceptos de emoción expresada (juicios de contenido afectivo dirigidos de un miembro de la familia como comentarios críticos, hostilidad, sobreimplicación afectiva).

Cuando aparece el diagnóstico dual: la adicción y el sistema de recompensa

Según evidencia documentada a lo largo de los años, la prevalencia de trastornos por abuso de sustancias (SUD) en personas con SZ ronda entre el 33% y 50% (Regier et al., 1990; Fowler et al., 1998; Kavanagh et al., 2002; Hunt et al., 2018) y es cinco veces mayor en comparación con la población general (Green et al., 2005). En orden decreciente, las personas con SZ consumen alcohol, cannabis y psicoestimulantes (cocaína y anfetaminas) (Potvin, 2009).

Alrededor de la década de los 70', Feinsten introduce en el campo médico el concepto de comorbilidad para hacer alusión a cualquier entidad clínica que ocurre al mismo tiempo que otra (Mueser, Drake & Wallach, 1998). Posterior a esto, en psiquiatría y psicología, se comenzó a utilizar el concepto de diagnóstico dual —de ahora en más DD— o patología dual, definido como la presencia simultánea de dos trastornos. Concretamente, en esta revisión entendemos al DD como la ocurrencia de comorbilidad entre un trastorno psiquiátrico y el consumo de drogas (Del Nogal, 2015).

Por otra parte, podemos definir a SUD como el punto final de una serie de transiciones desde el uso drogas inicial y voluntario hasta la pérdida de control sobre este comportamiento, de modo que se vuelve habitual y finalmente compulsivo (Everitt et al., 2008). Entonces, *¿cómo se establece una adicción?* Los organismos interactúan con el ambiente, y sus interacciones resultan en recompensas o castigos. El aprendizaje por reforzamiento implica cómo ajustamos el comportamiento para maximizar las recompensas y minimizar los castigos (Gradin, 2011). Este aprendizaje se establece por condicionamiento. Tanto estímulos agradables como desagradables se asocian entre sí mediante estos mecanismos (ej. las fobias). Con las drogas se da este proceso y puede explicarse mediante los planteos de Pavlov (condicionamiento clásico) en donde las personas pueden asociar el consumo de sustancias con una sensación agradable y condicionar ese comportamiento en donde se establece la adicción, y que generalmente se mantiene por el efecto reforzante de la droga como plantea Skinner (condicionamiento operante o instrumental), el cual desarrolla la idea de que existen reforzadores que regulan nuestra conducta. Ejecutamos una conducta en base a su consecuencia (en este caso observamos la consecuencia placentera que nos genera la droga) y por ende la repetimos. Independientemente del tipo de droga (que como sabemos, cada una tiene su efecto particular sobre el cerebro), el sistema dopaminérgico y su circuito de recompensa juegan

un papel crucial en el trastorno adictivo. Son muchas las áreas involucradas en la adicción. El área tegmental ventral (ATV) se define como un punto de origen de las células que forman parte del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. El ATV envía proyecciones a la corteza prefrontal (CPF), la amígdala, el giro cingulado, el hipocampo, el núcleo accumbens y el bulbo olfatorio. También participan de este proceso las vías mesocortical (comienza en el VTA y se proyecta hacia las cortezas frontal y temporal, importante para la concentración y las funciones ejecutivas) y mesolímbica (también surge del VTA y se proyecta hacia el cuerpo estriado ventral, el hipocampo y la amígdala). Estas vías se encuentran asociadas a conductas de motivación, que nos generan gratificación emocional y, por ende, median la recompensa.

Las “transiciones” a las que refieren Everitt y colegas (2008), mencionadas anteriormente, comienzan por una acción motivada y dirigida al claro objetivo de obtener placer, bienestar y euforia proporcionados por la droga (cocaína, en este caso). La CPF es el área cerebral en donde se dan estos procesos, ya que se encuentra implicada en los aspectos motivacionales de la conducta dirigida a objetivos y su alteración funcional puede explicar, en parte, la conducta compulsiva de búsqueda de droga que caracteriza la adicción. En las fases iniciales, la administración continuada de cocaína afecta sólo a algunas regiones del CPF (aumento de la actividad en la CPF dorsolateral, ventromedial y orbitofrontal). Dichas alteraciones son cruciales para la activación límbica, funciones ejecutivas y regulación de la recompensa. A medida que la adicción progresa, la afectación del CPF avanza influyendo profundamente en la capacidad funcional de esta estructura. Esto se ve reflejado en la alteración de funciones como la flexibilidad cognitiva y el cambio de foco de atención, también presentes en la SZ.

Luego, con el tiempo, esta conducta de búsqueda de droga con el fin de obtener placer que era controlada por la CPF, se va transfiriendo de forma progresiva a los núcleos subcorticales a través de los circuitos corticoestriatocorticales que controlan la conducta de forma automática. Este proceso libera al CPF del control, que puede dedicarse al procesamiento de nuevas informaciones. En esta situación, el consumo de la droga se mantiene a pesar de que el objetivo último de la conducta (obtención de placer) se ha devaluado y la conducta ya no está bajo el control voluntario por parte del sujeto. En este punto se transiciona desde el acto voluntario a la habituación del consumo. Esto implica un proceso de formación de hábitos de conducta (que se condicionan por reforzadores) lo cual implica la puesta en marcha de mecanismos cerebrales del aprendizaje, en donde juega un papel importante la amígdala, estructura estratégicamente situada para el procesamiento de

los estímulos condicionados, ya que recibe proyecciones dopaminérgicas procedentes del ATV, que se proyectan sobre el *core* del núcleo accumbens (NAc). Dentro del NAc se da un aumento de dopamina en el *core* (no así en el *shell*) siendo el *core* la región implicada en los efectos dopaminérgicos provocados por los estímulos condicionados, a través de las conexiones de esta estructura con la amígdala. A través de las conexiones del NAc con los núcleos motores del estriado dorsal, el estado motivacional generado por los estímulos condicionados puede poner en marcha conductas de búsqueda de sustancias y precipitar la recaída (Corominas et al., 2007). Los comportamientos de búsqueda de droga están asociados con un cambio desde el control estriatal ventral al dorsal (encargado de formación de hábitos e implicado en la toma de decisiones) sobre el comportamiento. (Everitt et al., 2008)

La cocaína y el *craving*

La prevalencia del consumo de cocaína en las personas con SZ varía entre el 22% y el 31%, según estudios (Batel, 2000), aunque hay autores que lo elevan en el 50% (Buckley, 1998).

La cocaína, conocida como benzoilmetilecgonina, es un alcaloide obtenido a partir de las hojas de coca, arbusto con el nombre de *Erythroxylon coca*, planta originaria de los países de la región andina de América (Pascual, 2001). El uso de las hojas de coca data en el año 5000 a. de C., donde la coca jugó, y juega, un papel importante en las culturas nativas y se involucró en ritos y tradiciones indígenas. Hasta no hace muchos años, cuando se descubre la cocaína, su uso era considerado muy beneficioso para todo tipo de problemas: se recomendaba para los nervios y como “forma inofensiva” de curar la tristeza, la histeria, como tensor de las cuerdas vocales, como anestésico, para la cura de las hemorroides, la gripe, para enfrentar la sed, el hambre y la fatiga en condiciones de trabajo extremas, etc. (Pastor, 2001). Uno de los casos más famosos es el de Sigmund Freud que, a partir de estas ideas que se fomentaban en la época sobre los poderes “milagrosos de la cocaína”, ensayó su uso durante el año 1880 para el tratamiento de la fatiga nerviosa. Freud realizó varias publicaciones como “Über Coca” (1884) en la que expresaba el efecto positivo que encontró en el uso de la cocaína para el tratamiento de enfermedades como la depresión, el nerviosismo, la adicción a la morfina, el alcoholismo, los trastornos digestivos, el asma, etc. También escribió “Contribución al conocimiento de los efectos de la Cocaína” donde analiza los efectos subjetivos de su uso, y por último, y frente a todas las críticas que recibió por hacer apología del abuso de sustancias, escribe “*Craving For and Fear of Cocaine*” en base

a una experiencia negativa con un paciente, teniendo que admitir que la cocaína producía paranoia, alucinaciones y deterioro físico y mental (Pastor, 2001).

A nivel neuronal, la cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta. Concretamente, esta droga es un potente inhibidor de la recaptación tipo 1 de dopamina al unirse a la proteína transportadora (bloqueando de esta forma el flujo de este neurotransmisor en la neurona presináptica), afectando también a los neurotransmisores de la noradrenalina y la serotonina. Esta inhibición que provoca la cocaína genera una acumulación de dopamina en la hendidura sináptica, y produce hipersensibilidad de los receptores D1 y D2 en la membrana postsináptica. Este aumento de disponibilidad de este neurotransmisor media la euforia que produce la cocaína. Diferentes estudios en roedores, que carecían de la función de estos transportadores, mostraron que la cocaína no provocó efecto. Por lo tanto, estos juegan un papel fundamental en el mecanismo de acción a la cocaína (Corominas et al., 2007).

Efectos de la cocaína

El inicio de los efectos psicoactivos de la cocaína tarda en producirse entre 8 segundos y 30 minutos y estos efectos permanecen de 5 a 90 minutos, dependiendo en parte, de la vía de administración. La vía de administración de la cocaína es importante en la determinación de la velocidad con la que se produce el comienzo de la acción, la concentración en sangre y la duración del efecto euforizante de la droga. (Crespo-Fernández et al., 2007). Algunos efectos de la cocaína que se encuentran relacionados con la inhibición de la noradrenalina son la dilatación pupilar, produce acción antifatigante, aumento de la presión arterial, aumento de la glucosa en sangre, redistribución sanguínea por los diferentes lechos sanguíneos por vasoconstricción, incremento de la efectividad de la contracción cardiaca y mejor ventilación pulmonar, etc.

A nivel psicológico y comportamental la euforia que produce la cocaína es fenomenológicamente diferente de las euforias que producen otras drogas. Esta incluye desinhibición, curiosidad e interés por el medio, autoestima aumentada, ansiólisis, activación, sentimientos de competencia. En las consecuencias podemos encontrar ciertas conductas de exageración de la euforia como la hipersexualidad, una generosidad atípica, hipervigilia, insomnio, gran agitación psicomotora llegando a extrema, desequilibrio del juicio, etc. (Lizosoain, Moro & Lorenzo, 2001). Asimismo, pueden aparecer síntomas psicóticos o positivos, como ideas paranoides o persecutorias, alucinaciones tanto visuales,

como táctiles, auditivas y olfativas, con un nivel de excitación de modo que el sujeto está listo para los mecanismos de ataque y huida (nuestros mecanismos filogenéticamente más antiguos). A diferencia de otros estímulos placenteros que activan nuestro sistema de recompensa, el efecto y dependencia que genera la cocaína es muy poderoso.

¿Por qué son tan frecuentes las recaídas? Las sustancias adictivas se comportan de manera similar a las recompensas naturales como el sexo o las relaciones sociales, pero a diferencia de éstas, las sustancias adictivas como la cocaína inducen sensibilización dopaminérgica (Guerri, 2012). Cuando consumimos psicoestimulantes, se produce un efecto doble o bifásico en la liberación de dopamina: por un lado, se genera una liberación masiva de dopamina asociada al consumo y, en contraste con este efecto agudo del uso crónico, se produce una reducción en su liberación, incluso por debajo de la liberación basal, al cesar el consumo, generando un agotamiento de la dopamina en la hendidura sináptica (Hollander et al., 1990).

El *craving* es un término que, si bien no tiene traducción, es entendido por los diferentes estudios que lo evalúan (ya que existen cuestionarios específicos) como el momento en donde aparece el intenso deseo o las ansias de consumir del adicto. Este proceso está presente en la abstinencia y se encuentra estrechamente ligado con lo que entendemos por sensibilización dopaminérgica. Este aspecto diferencia a las drogas de cualquier otra recompensa natural. Concretamente, esta sensibilización con el consumo crónico provoca que el adicto, con el tiempo, tenga que aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto. Neuronalmente hablando, el predominio de la actividad D1 favorece un estado inhibitorio en el que sólo los estímulos más fuertes pueden provocar activación y motivar la conducta, esto quiere decir que sólo la droga y los estímulos asociados a la droga son suficientemente fuertes para provocar la liberación de la dopamina necesaria para activar la corteza prefrontal (CPF) y sobrepasar la inhibición producida por el predominio de la activación de los receptores (Corominas et al., 2007). Además, cuando el sujeto se encuentra sin consumir, se produce una reducción de dopamina, lo que explicaría la contracara del consumo que se puede observar en el ánimo disfórico del sujeto y que, frecuentemente, lo obliga a consumir nuevamente para salir de este estado. En este estado disfórico se presenta angustia intensa, afán desmedido de fumar, apatía, agresividad, continua anorexia e insomnio y un estado de indiferencia sexual (Pascual, 2001). Este fenómeno de abstinencia ocurre porque el déficit en la función de recompensa (la sensibilización antes mencionada) causa que el organismo ingrese en un ciclo de estrés, donde las drogas se vuelven necesarias para restaurar el estado homeostático normal.

El tratamiento en los pacientes con DD: los antipsicóticos

El advenimiento de los fármacos antipsicóticos en la década de los 50 cambió la teoría y la práctica de la SZ (Pardo, 2007). En las personas con SZ, es diez veces más probable que hayan utilizado cocaína en los últimos 30 días que aquellas sin SZ (Akerlele & Levin, 2007). La cocaína es una droga ilícita comúnmente utilizada por individuos con DD, como resultado de las fuertes propiedades reforzantes que porta (Smelson et al., 2006). Debido a los efectos reforzantes de la cocaína que se deben primariamente a su gran afinidad por bloquear los transportadores de dopamina (DA), lo que genera, subsecuentemente, un incremento en la actividad dopaminérgica en el sistema dopaminérgico mesolímbico, los antipsicóticos, como bloqueadores de la dopamina, deben funcionar como antagonistas para esta droga. Hoy en día, los fármacos antipsicóticos que bloquean los receptores D2 siguen siendo los principales tratamientos para la SZ. Estos tienen una gran eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad. Sin embargo, el efecto no es tan positivo en los síntomas negativos, responsables de que esta patología sea considerada de mal pronóstico.

Los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol y clorpromazina actúan como fuertes bloqueadores de los receptores D2 que pueden conducir a una hipersensibilidad del sistema dopaminérgico de recompensa. Esto podría incrementar la motivación en el uso de la cocaína y empeorar el problema de consumo (Beresford et al., 2017); es decir, pueden dejar al paciente con una escasez de actividad de dopamina empeorada por receptores que ya han sido dañados por el consumo crónico de cocaína (Beresford et al., 2005). Estos fármacos están asociados con una amplia variedad de efectos secundarios (Gradín, 2011). Entre estos se destacan: acatisia, la discinesia, sedación, acinesia, alteraciones sexuales y menstruales, distonía, parkinsonismo, temblor, obesidad, entre otros (GEOPTÉ, 2002). Las personas con SZ tienen dificultades en la adherencia al tratamiento a causa de estos efectos secundarios.

Actualmente, existen los llamados antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona) que regulan los receptores dopaminérgicos de una forma menos disruptiva que los antipsicóticos típicos (Beresford et al., 2017). Estos antipsicóticos han permitido mitigar algunos de estos efectos secundarios desagradables como los síntomas extrapiramidales tan comunes en el tratamiento con antipsicóticos típicos, los cuales afectan la función motora, y por ende, generan rechazo social. Sin embargo, no han podido mejorar la eficacia en el tratamiento de síntomas negativos (van Os

& Kapur, 2009). Estos antipsicóticos han sido estudiados en el tratamiento de esta adicción. Reportes preliminares sugieren que la clozapina, la risperidona y la olanzapina reducen el *craving* y consumo en individuos con SZ con y sin SUD (Smelson et al., 2006). Existe una creciente literatura que sostiene la eficacia de estos antipsicóticos. Esta clase de medicamentos tienen la ventaja de incrementar la eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos por su afinidad con los receptores de dopamina y serotonina (bloqueando los receptores de serotonina como el 5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, entre otros). La quetiapina, la clozapina y la risperidona demuestran generar un gran impacto sobre las constelaciones de los síntomas negativos, obteniendo mejores resultados que los antipsicóticos convencionales. La clozapina ha mostrado que alivia los síntomas psicóticos en un porcentaje significativo de pacientes resistentes al tratamiento, aliviando a los pacientes de varios efectos colaterales incómodos, y así tienen mejor disposición con la medicación y en la participación de tratamientos psicosociales. También el tratamiento con risperidona provoca un efecto más favorable en la memoria verbal que con un antipsicótico típico, por lo tanto logra que la colaboración en el tratamiento sea más que una posibilidad (GEOPTÉ, 2002).

El aripiprazol, por su parte, no ha sido categorizado en los dos grupos mencionados ya que existe literatura que indica un mecanismo de acción diferente de los antipsicóticos típicos y atípicos: tiene alta afinidad con los receptores D2 (como los demás antipsicóticos) aunque no bloquea totalmente los receptores D2, sino que lo hace de forma parcial. La novedosa acción de esta clase de antipsicóticos es su efecto en la estabilización de los receptores de dopamina al tiempo que permite una modulación de la función, en lugar de bloquearlos exclusivamente (Beresford et al., 2005). Además de sus efectos sobre los receptores D2, el aripiprazol también muestra antagonismo en los receptores 5HT2 y agonismo parcial en los receptores 5HT1A. Esto es importante porque el agonismo parcial en el receptor 5HT1A se ha postulado como un mecanismo terapéutico potencial en el alivio de la depresión, ansiedad, síntomas negativos y efectos secundarios extrapiramidales (Mamo et al., 2007).

Situación del Diagnóstico Dual en Uruguay

Los pacientes con DD frecuentemente son desempleados, se encuentran en situación de calle, son más impulsivos, violentos y por ende tienden a tener más problemas con la ley; son más depresivos y suicidas, tienen más problemas de salud (ej. hepatitis C) y experimentan más síntomas extrapiramidales (discinesia, parkinsonismo, etc) (Potvin, 2009). En usuarios con enfermedades crónicas, se suele dar el fenómeno de la puerta

giratoria, el cual refiere a que estos pacientes tienden a tener mayor cantidad de hospitalizaciones por recaídas o reagudizaciones. Según un estudio exploratorio descriptivo sobre este fenómeno realizado entre 2013 y 2014 en el Hospital Vilardebó, se encontró que dentro de los pacientes con reingresos frecuentes o PRF (entre estos, personas con trastorno límite y antisocial de la personalidad, trastorno bipolar y SZ), más de la mitad (un 52%) consumían sustancias psicoactivas, siendo la pasta base de cocaína la más consumida (73 %), seguida de alcohol (67%), marihuana (61%) y cocaína (27%). Se destaca que más de un tercio de la población total de PRF presentó consumo de 2 o más sustancias (entre 33% y 47%) (Pezzani, 2017).

En Uruguay, según datos recabados entre el año 2014-2015 por la Junta Nacional de Drogas (JND), la cocaína es la cuarta sustancia de mayor consumo en el país, en donde el 8,2% de la población reporta haber consumido alguna vez esta sustancia (Tomassini, 2017). En el país contamos con centros específicos que tratan la rehabilitación de pacientes con SZ y otros trastornos mentales graves, así como, por otro lado, se encuentran las instituciones que se encargan de la rehabilitación del consumo problemático de sustancias. Algunos autores aseguran que en Uruguay algunas de estas instituciones especializadas en SUD no permiten el ingreso en sus programas de tratamiento ambulatorio y residencial a usuarios que presentan DD y que requieren apoyo farmacológico (Pezzani, 2017; Tomassini, 2017). Estos centros, enfocados unos en rehabilitación psicosocial y los otros en consumo problemático de sustancias, cuentan con pacientes con diagnóstico dual dada la alta prevalencia del consumo de sustancias en pacientes con SZ, o con SZ inducida por consumo de sustancias. Sea cual sea el caso, en general, estos usuarios significan grandes desafíos terapéuticos, ya que los dispositivos de intervención rara vez se adaptan para brindar una atención simultánea en la co-ocurrencia de padecimientos, generando redes de contacto entre diferentes instituciones lo que implica, muchas veces, falta o nula comunicación interdisciplinaria entre instituciones que realizan un trabajo terapéutico con un mismo individuo. Esto implica un problema a la hora de pensar un abordaje terapéutico eficiente, ya que la dificultad se presenta por la inexistencia de una atención especializada para estos usuarios. Estos pacientes, si tienen un trastorno mental, son atendidos en centros de atención psiquiátrica y si presentan consumo son remitidos a centros de drogadicción. De esta forma, se desarrolla una atención parcial que puede llevar al fracaso del tratamiento dada la complejidad diagnóstica y terapéutica. Mientras los profesionales realizan todos sus esfuerzos por la rehabilitación del paciente, existe otra realidad de ese sujeto que no está siendo correctamente abordada, y que muchas veces culmina en la desvinculación del tratamiento por parte del usuario (Drake et al., 2004; Arias et al., 2013).

¿Por qué consumen?

Existen muchas hipótesis que intentan explicar por qué las personas con un diagnóstico de SZ consumen sustancias. Una de las teorías explicativas más reconocidas en este campo de estudio es la hipótesis de la automedicación, la cual plantea que las personas con SZ consumen sustancias para aliviar síntomas negativos (Khantzian et al., 1987), también síntomas depresivos, facilitar las interacciones sociales, mitigar efectos adversos/secundarios de la medicación, siendo también otros motores del consumo la búsqueda de la novedad y mitigar el aburrimiento (Dixon et al., 1991; Addington & Duchak et al., 1997; Fowler et al., 1998). Sin embargo, algunos autores plantean que esta hipótesis aplica exclusivamente al consumo de cocaína (Lysaker et al., 1994; Negrete et al., 2003). Los resultados son inconcluyentes, ya que muchas investigaciones no arribaron a esta conclusión (Sevy et al., 1990; Addington & Addington et al., 1997; Mueser et al., 1998; Blanchard et al., 2000; Gut-Fayard et al., 2001; Mueser et al., 2001; D'Souza et al., 2005). En declaraciones de Khantzian (1895), este expresaba que las drogas que los adictos seleccionan no son escogidas al azar. Esta elección es el resultado de una interacción entre la acción farmacológica de la droga y los sentimientos dolorosos y dominantes con los que luchan (pp. 1259). Aunque esta teoría no puede explicar por qué en algunos casos el abuso de drogas precede al inicio de la psicosis, está respaldado por los hallazgos de que el abuso de sustancias puede, al menos a corto plazo, mejorar los síntomas negativos y los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia (Thoma & Daum, 2013). En el terreno biológico, los síntomas negativos están asociados con una hipofunción del sistema mesocorticolímbico (sistema de recompensa). Estudios de neuroimagen que miden la actividad cerebral en respuesta a estímulos emocionales negativos y positivos en personas con SZ mostraron que la SZ está asociado con una disminución en las activaciones de las regiones frontales y límbicas relacionadas al sistema mesocorticolímbico. Sin importar los respectivos mecanismos de acción, todas las sustancias psicoactivas activan el sistema de recompensa. Al activar este sistema, estas sustancias podrían aliviar los síntomas negativos de la SZ. Sigue siendo necesario determinar si las sustancias psicoactivas alivian los síntomas negativos y el retraimiento social, o si los pacientes que tienen menos síntomas positivos y menos retraimiento social son más propensos a desarrollar SUD (Potvin, 2009).

A diferencia del modelo de automedicación de Khantzian, el modelo de regulación de Blanchard (2000) sostiene que los rasgos de personalidad estables, y no los síntomas fugaces, son responsables de aumentar el riesgo a largo plazo de abuso en un subgrupo de

pacientes con SZ. Esto permite la posibilidad de que el consumo de drogas pueda preceder a la psicosis y ocurrir independientemente del estado de los síntomas (Thoma & Daum, 2013; Carrá et al., 2015). Existen estudios que avalan esta teoría y demuestran que la SUD está relacionada con componentes de la personalidad en pacientes con SZ (Blanchard et al., 1999; Gut Fayand et al., 2001; Kwapil, 1996).

Existen otras hipótesis como la "hipótesis del factor de riesgo acumulativo" que adopta el enfoque opuesto, según el cual los pacientes con SZ tienen un mayor riesgo de abuso de sustancias debido a sus capacidades cognitivas deficientes, su bajo funcionamiento social, educativo y vocacional y las circunstancias de vida desventajosas. Aunque es plausible, todavía no hay evidencia empírica firme de esta suposición. Esto se relaciona con otra teoría que propone que los pacientes con SZ tienden a usar drogas para contrarrestar la disfunción del circuito de recompensa cerebral dopaminérgica. De hecho, el procesamiento alterado de recompensas se ha demostrado ampliamente en la SZ, y se ha sugerido que los pacientes con esquizofrenia tienden a sobrevalorar las consecuencias positivas del consumo de drogas y devaluar sus consecuencias negativas. Siguiendo esta línea de sustratos neuronales que podrían estar vinculados a la etiología del DD, otros autores sostienen que las anomalías cerebrales preexistentes podrían predisponer a algunas personas a desarrollar tanto la psicosis como la adicción. Basado en estudios en roedores, Chambers propuso que las anormalidades temporo-límbicas del desarrollo y la disfunción prefrontal relacionadas con la vulnerabilidad a la psicosis, por un lado, y el historial de abuso de drogas, por el otro, tienen efectos perjudiciales dentro de los circuitos cortico-estriatales, aumentando aún más la vulnerabilidad hacia el desarrollo y mantenimiento de la comorbilidad (Thoma & Daum, 2013).

Con respecto a las funciones cognitivas, sigue inconcluyente la relación entre SUD y los déficits cognitivos, donde algunos autores reportan mejor (Carey et al., 2003; Joyal et al., 2003; Potvin et al., 2005; Stirling et al., 2005; McCleery, Addington & Addington, 2006), similar (Cleghorn et al., 1991; Nixon et al., 1996; Addington & Addington, 1997; Pencer & Addington, 2003), y peor (Buchanan et al., 1990; Merriam et al., 1990; Sevy et al., 1990; Fenton & McGlashan, 1991; Kelley, et al., 1992; Gupta et al., 1995; Serper et al., 2000) rendimiento cognitivo de las personas con DD. Basado en literatura neuropsicológica, entre un 70% y un 75% de los pacientes con SZ tienen déficits cognitivos. Estos déficits afectan funciones cognitivas como la atención, las funciones ejecutivas, la memoria explícita (verbal y visual), memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y cognición social. En el caso de

los psicoestimulantes (anfetaminas y cocaína) su abuso está asociado (en consumidores no psicóticos) con déficits en la memoria de trabajo y la memoria visual explícita (Potvin, 2009).

Los estudios seleccionados para esta revisión hacen foco en indagar aspectos de las funciones cognitivas como la atención (tiempos de reacción, interferencia, velocidad de procesamiento) en donde está presente una dificultad para cambiar el foco de ésta, y también funciones como la flexibilidad cognitiva. El hecho de que estas funciones sean tan estudiadas no es una coincidencia. Los cambios en la función del sistema dopaminérgico en la CPF son responsables de estas alteraciones cognitivas propias de SUD. Estas alteraciones están también presente en la SZ (Corominas et al., 2007). A pesar de las numerosas consecuencias negativas que acarrear los trastornos adictivos en la SZ, existe una creciente evidencia empírica que sugiere que algunas funciones cognitivas se encontrarían relativamente preservadas en los pacientes con DD (Potvin, 2009).

Método

La revisión bibliográfica fue realizada utilizando los portales Google Académico y Pubmed. Las palabras clave utilizadas fueron: dual pathology in schizophrenia (17.200 resultados); schizophrenia and cocaine abuse (24.900 resultados); implications of cocaine abuse in the negative and positive symptoms in schizophrenia (17.500 resultados); contradictions on the use of cocaine in schizophrenia (12.800 resultados); bases neurales del trastorno adictivo (4.340 resultados); comorbilidad de abuso de sustancias y enfermedades mentales graves (7.970 resultados); comorbilidad de abuso de sustancias y esquizofrenia (4.250 resultados); bases neurales del consumo de cocaína (6.400 resultados); bases neurales de la adicción (7.930 resultados). En base a esta búsqueda se seleccionaron 11 estudios empíricos y una serie de revisiones y meta-análisis que fueron utilizados para el marco teórico y la discusión. Cuatro de estas revisiones fueron consideradas clave por su especificidad en el tema, por lo que se procedió a realizar una segunda búsqueda bibliográfica en base a estas, de las cuales fueron seleccionados 13 artículos: tres artículos que citan a “A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia” (Potvin, Sepehary & Stip, 2005); dos artículos que citan a “Comorbid substance use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms” (Talamo, Centorrino, Tondo, Dimitri, Hennen & Baldessarini, 2006); cinco artículos que citan a “Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis” (Potvin, Joyal, Pelletier & Stip, E., 2008); y por último, fueron seleccionados tres artículos que citan a “CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients” (Potvin et. al., 2005).

Fueron seleccionados un total de 24 estudios empíricos para esta revisión. Se arribó a este número ya que una gran cantidad de los artículos encontrados evaluaban aspectos o variables que no formaban parte de nuestros objetivos de estudio (ej. impulsividad). A su vez, muchos incluían pacientes con DD sin consumo de cocaína, por ejemplo, sólo consumidores de alcohol y marihuana, o el trastorno comórbido con el consumo no era esquizofrenia ni incluía ningún paciente con dicha patología.

Como criterio de inclusión se seleccionaron estudios desde abril del 2005 hasta diciembre de 2017 (no se encontraron estudios del 2018 y 2019 que cumpliesen con los criterios de inclusión). Se tomaron en cuenta los estudios que evaluaban la relación entre i) la influencia del consumo de cocaína en las funciones cognitivas y sus síntomas en personas con DD, y ii) los antipsicóticos en relación al *craving* y consumo de cocaína y los síntomas en personas con DD.

Fueron excluidos específicamente aquellos estudios que no evaluaban cocaína entre las drogas a examinar (ej. personas con DD, siendo solo consumidores de cannabis o alcohol, o ambas) o que no incluyeran pacientes con SZ.

Fue incluido un estudio con pacientes con primer episodio psicótico (Donoghue et al., 2011), y un análisis secundario de 6 estudios transversales (Vergara-Morales et al., 2016).

Resultados

Los objetivos/hipótesis, la metodología y los resultados de los artículos empíricos seleccionados para esta revisión se detallan en la Tabla 1 en anexos. Los diseños han sido, en su mayoría, de dos tipos: transversales y prospectivos, de algunas semanas de duración. Las tareas más utilizadas para evaluar las habilidades cognitivas de los participantes fueron el “Wisconsin Card Sorting Test (WCST), el Trail Making Test parte A y B (TMT-A y TMT-B). El “Wisconsin Card Sorting Test” (WCST) consta de 64 cartas, cada tarjeta de respuesta contiene de una a cuatro figuras idénticas (estrellas, cruces, triángulos o círculos), en uno de los cuatro colores. Este instrumento se utiliza para medir algunas funciones ejecutivas, la flexibilidad cognitiva, la fluidez, la actualización, la planificación y la inhibición (Anderson et al., 1991). El “Trail Making test” (TMT) consta de dos partes: por un lado, TMT-A el cual requiere que un individuo dibuje líneas conectando secuencialmente 25 números encerrados distribuidos en una hoja de papel. El TMT-B es similar, excepto que la persona debe alternar entre números y letras. Sirve para evaluar la capacidad de cambiar la atención entre diferentes conjuntos verbales (habilidad viso-espacial, velocidad de procesamiento y atención) (Tombaugh., 2003). El CANTAB fue la batería neuropsicológica más utilizada, que consiste en tests que evalúan varios dominios cognitivos como la atención y la velocidad de

procesamiento, funciones ejecutivas y memoria. Para evaluar memoria e inteligencia también fueron utilizados varios subtest de la WAIS y WMS-R. Algunas de estas tareas se han utilizado en combinación con técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI).

En esta revisión no nos enfocaremos en el estudio de las bases neurales asociadas ya que no forma parte de nuestros objetivos. También se debe a la escasa bibliografía específica encontrada bajo nuestros criterios de inclusión. De todas formas, y entendiendo su relevancia, será tomado en cuenta para la discusión.

Los estudios revisados utilizaron escalas para evaluar síntomas generales, positivos, negativos y depresivos (por ejemplo: PANSS, CGI, SANS, CDSS, MADRS). Para medir la autopercepción de la severidad del cuadro y de su dominio cognitivo se utilizaron GAF, GARF, SSTICS. Por otro lado, para la evaluación de aspectos del consumo se utilizan escalas que miden severidad, deseo de consumo (*craving*), intención y planificación del uso, anticipación de un resultado positivo, anticipación de alivio de los síntomas de retiro o de angustia, falta de control sobre el uso de drogas, abstinencia (por ej. CCQ, ASI, CSSA, DUS, CDUS).

Los resultados de esta revisión se agrupan en dos categorías: una primer categoría enfocada en artículos que estudian la influencia del consumo de cocaína en las funciones cognitivas y sus síntomas en personas con DD y una segunda categoría de artículos que estudian la relación entre los antipsicóticos y el *craving* y consumo de cocaína en personas con diagnóstico dual. También se observan síntomas. Los resultados más relevantes se detallarán a continuación.

Variables sociodemográficas

Los estudios empíricos seleccionados realizaron sus evaluaciones con muestras constituidas principalmente por personas con un diagnóstico de psicosis crónica (SZ). También participaron personas con otros trastornos del espectro de la psicosis como trastorno esquizoafectivo (SA) y trastorno esquizofreniforme. En menor medida se incluyeron personas con trastorno bipolar, primer episodio psicótico y psicosis inducida por sustancias. Dada la prevalencia de la SZ en hombres, la presencia de estos en los estudios fue significativamente mayor que la participación de mujeres (Thoma, et al. 2007; Wobrock, et al. 2007; Donoghue, et al. 2012; Rodríguez-Jiménez, et al. 2010; Zhornitsky, et al. 2013; Vergara-Morales, et al. 2016; Carrá, et al. 2016). Por otro lado, los participantes con DD

fueron significativamente más jóvenes que los demás grupos clínicos (Thoma, et al. 2007; Wobrock, et al. 2007; Thoma, et al. 2008; Rodríguez-Jiménez, et al. 2010; Zhornitsky, et al. 2013; Carrá, et al. 2016).

No se encontraron diferencias significativas en los años de consumo, pero sí en el tipo de droga y el patrón de consumo, ya que por tratarse de consumo de cocaína, la mayoría de los participantes eran poliabusadores, con un consumo principal de alcohol y cannabis, entre otras drogas.

Con respecto a la edad de inicio de la SZ y la cantidad de episodios psicóticos, algunos estudios reportaron diferencias significativas (Thoma, et al. 2007; Rodríguez-Jiménez, et al. 2010; Donoghue, et al. 2012) en donde los pacientes con DD tuvieron mayor cantidad de admisiones en el hospital por episodios psicóticos y de forma más temprana (más jóvenes en la primer admisión).

En relación a la medicación, dada la particularidad de la población sobre la que se realizan las evaluaciones, por cuestiones éticas y de salud, los participantes con SZ se encontraban bajo tratamiento farmacológico, por lo que algunos estudios reportaron diferencias significativas en los grupos SZ a causa de esto. Es importante tener en cuenta que los fármacos podrían estar interviniendo en los resultados obtenidos (Thoma, et al. 2008; Benaiges, et al. 2012; Benaiges, et al. 2013).

Rendimiento de las funciones cognitivas

Los principales resultados de la primer categoría muestran que, en general, los participantes con SZ no adictos (sin SUD) tuvieron un rendimiento cognitivo similar (Potvin, et al. 2005; Rodríguez-Jiménez, et al. 2007; Joyal, et al. 2007; Benaiges, et al. 2013; Bahorik, et al. 2014; Wojtalik & Barch, 2014) o peor (Wobrock, et al. 2007; Thoma, et al. 2008; Benaiges, et al. 2012; Zhornitsky, et al. 2013) que los participantes con DD.

Síntomas generales, positivos, negativos y depresivos

A nivel global, no se encontraron diferencias significativas en los síntomas generales, positivos, negativos y depresivos (Wobrock, et al. 2007; Thoma, et al. 2007; Thoma, et al. 2008; Schiffer, et al. 2010; Donoghue, et al. 2011; Bahorik, et al. 2014; Wojtalik & Barch, 2014; Willi, et al. 2016). Sin embargo, algunos estudios reportaron la presencia de mayores

síntomas positivos y depresivos en pacientes con DD (Potvin, et al. 2005; Potvin, et al. 2008; Rodríguez-Jiménez, et al. 2007; Ringen, et al. 2008; Rodríguez-Jiménez, et al. 2010; Zhornitsky, et al. 2013).

Niveles de *craving*, consumo de cocaína y síntomas.

Los resultados de la segunda categoría encontraron que, en general, el tratamiento con olanzapina redujo el consumo de cocaína en personas con DD (Sayers, et al. 2005; Smelson, et al. 2006; Akerele, et al. 2007). Con respecto a las medidas subjetivas del *craving*, el tratamiento con aripiprazol reduciría el *craving* por consumo de cocaína en personas con DD en todos sus parámetros (intensidad, frecuencia y duración), con un efecto tardío de entre cinco y seis semanas (Beresford, et al. 2005; Beresford, et al. 2017).

No se encontraron diferencias significativas en síntomas generales, positivos y negativos (Sayers, et al. 2005; Smelson, et al. 2006; Swartz, et al. 2008). Sólo uno de los seis estudios incluidos reportó cambios significativos entre la semana 6 y 10 en personas tratadas con olanzapina, quienes tuvieron menos síntomas negativos que los pacientes tratados con risperidona (Akerele, et al. 2007).

Discusión

Rendimiento cognitivo

La presente revisión comparó los resultados obtenidos en las tareas que evalúan el rendimiento cognitivo entre personas con diagnóstico dual (DD) vs. personas con un diagnóstico solo de SZ, para observar si este rendimiento se ve afectado por la sumatoria de estas dos patologías (SZ + consumo de cocaína), frente a una literatura que muestra resultados inconcluyentes. Según los resultados de esta revisión, se concluye que i) el rendimiento de los participantes con DD fue similar o incluso mejor que los participantes con solo SZ; ii) la presencia de comorbilidad de SZ + SUD por consumo de cocaína no exacerba los déficits cognitivos en personas con DD.

En esta categoría se observó que los grupos SZ (con y sin SUD) tuvieron peor rendimiento cognitivo que los grupos de adictos sin trastorno psiquiátrico y los grupos de controles sanos. Estos resultados irían en línea con la segunda conclusión anteriormente mencionada ya que, el hecho de que los participantes consumidores de cocaína sin trastorno psiquiátrico obtuvieran mejores resultados que los grupos SZ (con y sin consumo) es un indicador de

que el consumo no sería la variable predominante que media el deterioro cognitivo de estas personas. De hecho, un mejor rendimiento de los adictos sin trastorno en comparación con los grupos SZ observado en los estudios podría indicar que este rendimiento descendido estaría relacionado con el deterioro progresivo que implica la SZ en el funcionamiento del sujeto, y no con el hecho de consumir drogas, por lo que la patología podría ser el factor “protagonista” de estas diferencias.

Funciones cognitivas

Los artículos revisados presentan perspectivas diversas o falta de definición de funciones cognitivas. En general, los estudios hacen referencia no solo a funciones cognitivas sino al concepto de función o funciones ejecutivas (FE). La divergencia en la literatura sobre FE coloca al campo en un gran problema: actualmente no existe un consenso sobre qué entendemos por FE.

Se han planteado un gran número de modelos que intentan explicar las FE, modelos de constructo único, modelos de procesos múltiples, etc. Si existe algo que comparten estos modelos es la importancia de la corteza prefrontal (CPF), la cual juega un papel muy importante porque permite el control, la organización y la coordinación de una gran variedad de funciones cognitivas, respuestas emocionales y comportamentales, mediante una amplia gama de funciones de autorregulación denominadas FE (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008). Lezak (1987), quien acuña el nombre de FE, las define como capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Todo lo relacionado a la iniciación y secuenciación de los actos dirigidos a metas y la formulación de las mismas, la toma de decisiones, la planificación de procesos, las estrategias para llegar a nuestros objetivos, el juicio ético y moral, y toda ejecución de actividades complejas son parte del trabajo de nuestras FE.

Como detallan Tirapu-Ustárrroz y colegas (2008), la lesión de la CPF puede ocasionar dificultades en la planificación, el razonamiento abstracto, la resolución de problemas, la formación de conceptos y el ordenamiento temporal de los estímulos; la atención, el aprendizaje asociativo (en lo que respecta al proceso de búsqueda en la memoria y en el mantenimiento de la información en nuestra memoria de trabajo); alteraciones en habilidades motoras, en la cognición social, etc. Las tareas Stroop, TMT A y B, Tower of Hanoi, Wisconsin Card Sorting Test, entre otras, son algunas de las que se utilizan para acceder a diferentes aspectos de las FE.

Tanto en la SZ, como la presencia de SUD, la CPF se encuentra alterada. De hecho, Cohen y colegas (1992) proponen un modelo (modelo de sistema simple) conocido como teoría del información contextual, entendiendo que el contexto constituye un elemento clave que se encuentra alterado en las personas con SZ y que se debe a alteraciones que implican la dificultad para representar, mantener o actualizar la información del contexto. Por otra parte, como ya se ha detallado, el consumo de cocaína está asociado a déficits de las FE como la atención, la memoria visual y la memoria de trabajo (Jovanovski, Erb & Zakzanis, 2005).

Los resultados planteados se basan en un rendimiento general de las FE de los sujetos. Teniendo en cuenta que las FE implican redes sumamente complejas, con una diversidad de funciones, y pensando a futuro, tanto las revisiones como los estudios deberían enfocarse concretamente en una función específica. Por ejemplo, Wojtalik y colegas (2014) y Potvin y col. (2008) se enfocaron en la memoria de trabajo; mientras que Potvin y col. (2005) estudiaron memoria explícita y memoria de trabajo; y Thoma y col. (2007) se centraron en la respuesta inhibitoria y flexibilidad cognitiva, los cuales fueron incluidos en esta revisión.

Síntomas positivos y negativos

Adentrándonos en los síntomas positivos y negativos de la SZ como otro objetivo, siguiendo la línea de la hipótesis de la automedicación, comparamos diferencias en los síntomas en los participantes con DD para observar si estos resultados eran coherentes con dicha hipótesis. Se desprenden dos conclusiones: i) en general, no se encontraron diferencias significativas en los síntomas generales, positivos, negativos y depresivos. Sin embargo, no debemos ignorar que un tercio aproximadamente de los estudios de esta primer categoría (ver Tabla 1) reportaron mayor presencia de síntomas positivos y depresivos en los sujetos con DD (Potvin, et al. 2005; Potvin, et al. 2008; Rodríguez-Jiménez, et al. 2007; Ringen, et al. 2008; Rodríguez-Jiménez, et al. 2010; Zhornitsky, et al. 2013). Estas diferencias en los resultados podrían deberse a la utilización de diferentes escalas que evalúan estos síntomas (PANSS, SANS, CGI, CDSS y MADRS), entre otras variables. Con respecto a los síntomas negativos, quienes juegan un papel importante para la hipótesis de la automedicación, fueron muy escasos los estudios que encontraron menos síntomas negativos en los pacientes con DD (Carrá, et al. 2016, Vergara-Moragues, et al. 2016), por lo que los resultados de esta revisión no estarían en concordancia con esta hipótesis.

Se utilizaron, de forma reiterada, durante los estudios diferentes test de autoinforme como lo son GAF, GARF y SSTICS. El trabajo en investigación en población psicótica es complejo por varias cuestiones. Una de ellas es la dificultad en el autoinforme; el sujeto, por su propia patología, encuentra problemas en la percepción de sus capacidades reales, que muchas veces difiere de la realidad (racionalismo mórbido). Por lo tanto, la utilización de este tipo de escalas plantea un desafío metodológico. En psicosis, estas escalas son muchas veces utilizadas para, simplemente, comparar y observar si hay coherencia o no en los datos que nos brindan estas y la información que nos otorgan los usuarios. Un ejemplo es la escala que mide los niveles de *craving*, la cual se compara en varios estudios con los datos de exámenes de orina que nos brindan información concreta sobre la presencia de consumo. El problema llega cuando se toma en cuenta solo el autoinforme del sujeto, y estos son tomados a rajatabla, y son datos que pueden ser o no reales.

Antipsicóticos

Los resultados de la segunda categoría (ver Tabla 1) demuestran que: i) la olanzapina resultó ser el antipsicótico más eficiente en la reducción del consumo de cocaína y ii) el tratamiento con aripiprazol reduciría —con un efecto tardío— el *craving*. Clínicamente, esto sugiere que bajo una exposición breve, de menos de cinco a seis semanas, no se encontraría un fuerte efecto *anti-craving* con el tratamiento continuado del aripiprazol. Los estudios concluyen que el mecanismo de acción del aripiprazol y la búsqueda del equilibrio en el cerebro entre este y la respuesta de los receptores de la dopamina requiere tiempo para establecerse.

Con respecto a los síntomas positivos y negativos, esta revisión no encontró diferencias significativas. Esto puede deberse a la escasez de estudios sobre el tema desde el 2005 en adelante.

Las bases neuronales

En los últimos años se han incrementado los estudios enfocados en conocer los circuitos neuronales involucrados en la esquizofrenia (SZ) y sus síntomas (Kapur, 2003) así como también en los estudios sobre los trastornos adictivos por sustancias o SUD (Volkow, et al. 2005; Kalivas & Volkow, 2005; Volkow, et al. 2010; Volkow & Baler, 2014). Dos estudios incluidos en esta revisión (primer categoría, ver Tabla 1) utilizaron la técnica de fMRI al mismo tiempo que evaluaron rendimiento cognitivo y síntomas (Joyal et al., 2007; Wojtalik & Barch, 2014). Joyal y colegas (2007) encontraron reducciones en la activación de la corteza

orbitofrontal en personas con un perfil violento diagnosticadas con DD y un trastorno de personalidad antisocial (APD) asociado en comparación con participantes con un perfil violento y diagnosticadas sólo con SZ. Por el contrario, se encontraron mayores activaciones en personas con DD + APD en las regiones motora, premotora y cingulado anterior de la corteza prefrontal en comparación con el grupo con solo SZ. La reducción en las activaciones de la corteza orbitofrontal en los pacientes con DD + APD son consistentes con el hecho de que esta corteza, la cual es crítica para el control de impulsos, es disfuncional en los pacientes con abuso de sustancias.

En Wojtalik & Barch (2014), encontraron que la presencia de SUD comórbido (DD) no exagera los déficits en la memoria de trabajo, en comparación con pacientes con sólo SZ. En los controles se encontraron efectos significativos en el funcionamiento cerebral, donde aquellos con pasado de SUD mostraron una activación significativamente mayor en comparación con los controles sin SUD anterior en una gama de regiones fronto-parietales talámicas que se replicaron en ambas versiones de la tarea para evaluar memoria de trabajo. Puede ser que los controles con SUD anterior necesitaban reclutar estas regiones fronto parietales en un mayor grado que los controles sin SUD para mantener un rendimiento de la memoria de trabajo equivalente. Los resultados del estudio son coherentes con la literatura que indica que tanto en la SZ como en SUD la memoria de trabajo se encuentra alterada.

La concepción del diagnóstico dual: un debates vigente

Otro aspecto que está en la base de la presente revisión, y que no debe de pasarse por alto, es lo que entendemos por diagnóstico dual. En la actualidad no existe ni claridad ni una aceptación compartida por los autores sobre qué entendemos por diagnóstico dual. Varias conceptualizaciones del DD han sido sugeridas para evaluar si los trastornos comórbidos son parte de un mismo síndrome o trastorno clínico o si representan dos o más condiciones patológicas diferentes e independientes entre sí.

En lo que respecta a los estudios empíricos incluidos en esta revisión, el diagnóstico dual aparece como una sumatoria de dos trastornos, la coexistencia de la SZ y SUD. Sin embargo, el DD representa una entidad compleja y heterogénea, y debe ser tratada como tal. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que los enfoques reductivos categóricos o unidimensionales aumentan el riesgo de perder el significado psicopatológico del fenómeno. El DD no es una simple suma de dos entidades clínicas para pensar, tratar y

manejar por separado, sino que representa una entidad patológica única (Carrá et al., 2015). La complejidad del DD debe entenderse multidimensionalmente, de lo contrario tendemos a caer en categorías preestablecidas y divisiones artificiales. Este fenómeno debería pensarse como un ente con un funcionamiento particular y su propia “simbiosis”, en donde diferentes factores interactúan entre sí de una forma particular. Tomando en cuenta esta complejidad, más adelante se abordará la terapéutica del DD y las dificultades que implica.

Limitaciones de los estudios

Los estudios recopilados en esta revisión revisten varias limitaciones. Dada la complejidad de los estudios, al tratar con pacientes con comorbilidad, son muchas las variables enmascaradas que influyen en los resultados. Con respecto a los diseños, la mayoría de los estudios de la primer categoría utilizaron un diseño transversal, lo cual implica limitaciones importantes en sus resultados: estos diseños evalúan las variables en un momento determinado, por ejemplo, el rendimiento en una tarea cognitiva específica, lo que no nos permite observar cambios a lo largo del tiempo midiendo la influencia del tiempo en cada variable. En estudios sobre población con DD hacen falta diseños longitudinales que permitan la evaluación de, por ejemplo, los patrones de uso de sustancias, ya que no es lo mismo un sujeto con un consumo “alto” que un consumo “bajo”. La ventaja de los estudios longitudinales es la posibilidad de incorporar variables asociadas al tiempo como la edad de los individuos o el tiempo de consumo.

Continuando en la línea de las limitaciones, por diferentes motivos como los criterios muy específicos de inclusión, recursos, entre otros tantos, varios de los estudios incluyeron muestras pequeñas que no tienen suficiente poder estadístico (Potvin et al. 2005; Joyal et al., 2007; Wobrock et al., 2007; Potvin et al., 2008; Peer, Bennett & Bellack, 2009; Wojtalik et al., 2014, entre otros). Otro problema asociado tiene que ver con la selección de la población del estudio, de la cual se extrae la muestra. Por ejemplo, uno de los estudios (Peer, Bennett & Bellack, 2009) seleccionó los participantes de clínicas ambulatorias de salud mental afiliadas al Centro Médico de la Administración de Veteranos y una división de psiquiatría en una universidad pública. Este método de muestreo intencional tiene la desventaja de que los sujetos comparten características entre ellos que son diferentes a las de otros sujetos con DD; estas muestras no son representativas de la población de pacientes con DD

Otra de las tantas limitaciones de estos estudios empíricos tiene que ver con los efectos de la edad de los participantes en el rendimiento cognitivo. Una de las características prominentes en las muestras es la presencia mayoritaria de hombres, sobre todo jóvenes. Potvin y colegas (2009) mostraron que los pacientes más jóvenes (<30 años) con DD tuvieron un mejor rendimiento cognitivo que los pacientes con esquizofrenia sola, mientras que los pacientes mayores (> 30 años) con DD tuvieron más deficiencias cognitivas que aquellos con sólo SZ. Por sentido común, la edad de los participantes influye en su rendimiento cognitivo. Si a esto se le suma la SZ como una enfermedad caracterizada por ser deficitaria, esto se vuelve más contundente, en donde la edad de inicio de la SZ juega un papel, donde los pacientes con DD demuestran un desarrollo de la enfermedad más temprano que en los pacientes con sólo SZ.

El tipo de sustancia consumida desempeña un papel igualmente interesante e importante en la determinación de la heterogeneidad de los resultados de la función cognitiva en pacientes con DD. Esta es otra de las grandes limitaciones cuando se realizan estudios sobre población con consumo: se presentan participantes en su mayoría poliusuarios. Es muy difícil que un participante solo consuma cocaína; en general, el alcohol y el cannabis también forma parte de las sustancias, por lo que se hace muy difícil dilucidar si el efecto que observamos se debe a una droga en particular o el conjunto de ellas.

Dado que se realiza sobre población con trastornos mentales graves que dependen de la fuerte presencia de los antipsicóticos, las diferencias en el tipo de fármaco y su mecanismo de acción y las dosis de estos entre los participantes influye de forma significativa en el rendimiento de las tareas que evalúan las funciones cognitivas de los pacientes. Solo los estudios de la segunda categoría (ver Tabla 1) tuvieron un control sobre esta variable ya que justamente, estudia el efecto de la ingesta de antipsicóticos en el DD.

Del DSM-IV al DSM-5: nuevas formas de concebir y tratar las enfermedades mentales

En prácticamente todos los estudios tanto la SZ como SUD por cocaína fueron diagnosticados a partir del criterio del DSM-IV. Este manual categoriza la SZ en cinco tipos: paranoide, desorganizado, catatónico, residual y tipo indiferenciado. Esta subdivisión no fue tomada en cuenta por los estudios empíricos seleccionados, excepto por Thoma (2007) que incluyó sujetos diagnosticados con SZ solo de tipo paranoide. Esta no distinción de los participantes implica síntomas y perfiles patológicos diferentes presentes en los sujetos, lo cual puede ser considerado como una variable enmascarada que puede repercutir en los

resultados. En esta revisión fueron incluidos participantes con otros trastornos del espectro de la psicosis, como lo son el trastorno esquizoafectivo (SA), esquizofreniforme y trastorno bipolar. Dicha inclusión también debe ser tenida en cuenta a la hora de pensar su influencia en los resultados. Esta aceptación de otros trastornos en la muestra se encuentra en mayor consonancia con los criterios del DSM-5 que, con su aparición en el 2013, implicó cambios en la concepción de los trastornos psicóticos. Estas categorizaciones artificiales, que dividen a la SZ en subtipos (que planteaba el DSM-IV) de alguna forma desaparecen, y son ahora utilizados como “especificadores”, con el fin de detallar más el diagnóstico. Los especificadores complementan la evaluación categorial de los trastornos psicóticos, lo cual permite una evaluación más individualizada y específica de los pacientes (Rus-Calafell & Lemos-Giráldez, 2014). El DSM-5 refiere a “*Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos*” lo cual se podría considerar acertado. Esto da pie a la inclusión (como realizaron los estudios seleccionados) de otros trastornos del espectro psicótico, lo cual refiere a la idea relevante de que la psicosis no es exclusiva de la SZ. La palabra “espectro” fomenta la idea —muy presente y observable en el ámbito clínico— de dilucidar las muy diferentes manifestaciones de la psicosis, incluso dentro de una misma “categoría” como la SZ, con los especificadores cumpliendo un rol importante en ello (Rus-Calafell & Lemos-Giráldez, 2014).

La implementación del DSM-5 ha llevado a un debate renovado sobre los enfoques de diagnóstico actuales y futuros. Los temas incluyen la discusión de los pros y los contras de los enfoques categóricos (bien marcado en el DSM-IV) vs. dimensionales y el tema relacionado a los criterios diagnósticos descriptivos vs. causales. Tradicionalmente el DSM se ha centrado en un sistema de diagnóstico descriptivo que ignora teorías (se establece por consenso), ignorando en gran medida el hecho de que la etiología es un componente central de un trastorno (Schütz, 2012).

De una concepción categorial a una perspectiva dimensional de las enfermedades mentales: el proyecto RDoC

Esta forma de comenzar a pensar las enfermedades mentales desde otras perspectivas están en línea con la aparición del proyecto *Research Domain Criteria* (RDoC) del National Institute of Mental Health (NIMH). La iniciativa RDoC representa un esfuerzo bienvenido para eludir las limitaciones bien documentadas de las categorías psiquiátricas en la investigación psicopatológica (DSM, CIE, etc). Esta iniciativa se presenta como una nueva mirada hacia la enfermedad mental, diferente a las actuales que categorizan patologías

mediante un consenso entre profesionales, centrándose en el sustrato biológico que subyace a las patologías. El enfoque estándar para la enfermedad psiquiátrica ha sido definir un trastorno mental (sobre la base de signos y síntomas) y luego buscar una fisiopatología relacionada con esos síntomas. En contraste, RDoC hace las siguientes preguntas: ¿Cuál es la distribución normal de un determinado rasgo o característica? ¿Cuál es el sistema cerebral que implementa principalmente esta función? y, ¿Cómo podemos entender, en varios niveles de mecanismo, que explica el desarrollo de la desregulación o disfunción en estos sistemas a lo largo de dimensiones normales a anormales? El objetivo final de RDoC es construir una literatura de investigación que refleje los avances en genética, otras áreas de la neurociencia y la ciencia del comportamiento para proporcionar una base para el diagnóstico y tratamiento con precisión de los trastornos mentales (Cuthbert, 2014).

Este enfoque implica unidades de análisis completamente nuevas. Primero, RDoC adopta un enfoque traslacional de los trastornos, construyendo (para estos fines experimentales) la patología en términos de desviaciones en los sistemas funcionales fundamentales. Estas se ven representadas en cinco dominios o dimensiones que establecieron desde el NIMH son: sistemas de valencia negativa (es decir, aquellos que responden a situaciones aversivas), sistemas de valencia positiva, sistemas cognitivos, sistemas para procesos sociales y sistemas de excitación / regulación. La organización de la matriz RDoC en dominios amplios, naturalmente, lleva a preguntas de generalidad y especificidad de los mecanismos psicobiológicos, organizados jerárquicamente, ya que es probable que algunos mecanismos biológicos influyan en la función cerebral de manera muy amplia y, por lo tanto, causen variaciones homogéneas en las dimensiones de nivel superior, mientras que otros mecanismos pueden influir en funciones cerebrales más específicas y, por lo tanto, causar variaciones en las subdimensiones de nivel inferior (Krueger & Deyoung, 2016).

Como todo proyecto nuevo, presenta sus resistencias por parte de la comunidad científica: esta nueva visión puede ser más difícil para los investigadores clínicos, ya que los síntomas a los que están acostumbrados a estudiar literalmente no aparecen en la matriz RDoC. Una implicación adicional del enfoque traslacional es que RDoC es independiente de las categorías actuales de trastornos (Cuthbert, 2014).

Un problema es la tentación de que las categorías de trastornos sigan siendo privilegiadas con respecto a las dimensiones, en donde los investigadores podrían seguir considerando los umbrales de diagnóstico como puntos de demarcación para enfermos vs. sanos

—donde, de hecho, el marco de RDoC omite intencionalmente cualquier definición de enfermedad, umbral de trastorno o punto de corte para varios niveles de psicopatología, rompiendo con esta dualidad de normales vs, anormales o enfermos vs. sanos—, y también continuar viendo la patología a través del lente DSM / CIE en lugar de acomodarse a la idea de construcciones funcionales basadas en sistemas neuronales. Esto ha sido motivo de preocupación constante para el grupo de trabajo NIMH, ya que el sistema DSM se ha utilizado durante tanto tiempo en la investigación y la práctica clínica que se necesita cierta transición para considerar la psicopatología desde otras perspectivas. La misma psicopatología estaría presente, pero concebida y medida de distintas maneras (Krueger & Deyoung, 2016). En resumen, estos pasos de transición plantean el riesgo de que los investigadores continúen considerando a sus pacientes, tanto clínicamente como en términos de diseños de investigación, en términos familiares del DSM, sin lograr una apreciación suficiente del espíritu de medicina de precisión que RDoC pretende facilitar (Cuthbert, 2014).

¿Cómo se podría pensar un diseño prototipo RDoC para las patologías que atañen a esta revisión? Tal experimento incluiría sujetos con una amplia gama de funcionamiento normal a deteriorado; con respecto a los constructos dimensionales de interés, por ejemplo, la memoria de trabajo (organizada en el dominio “sistemas cognitivos” de RDoC anteriormente mencionado), la cual se encuentra alterada tanto en el abuso de sustancias como en la SZ, y que juntas, por ende, abarcan la patología dual. Si bien muchos estudios emplearían muestras enriquecidas de sujetos que muestran niveles de alteración de este tipo de memoria que son consistentes con los criterios de diagnóstico actuales, el enfoque estaría exclusivamente en los constructos de RDoC sin recurrir a los diagnósticos de CIE / DSM en el diseño. Entonces, incluiríamos sujetos de todo el espectro psicótico como pueden ser SZ, trastorno SA, esquizofreniforme, bipolar, entre otros, así como sujetos adictos sin trastorno psiquiátrico, sujetos con DD, con trastornos del espectro autista, con otro tipo de trastornos no psicóticos, y sujetos sin dicha alteración (lo que el DSM categoriza como “sanos”). El estudio de Thoma y col. (2007) incluyó grupos de comparación de alcohólicos y depresivos en su muestra. Estos grupos fueron incluidos ya que en la psicosis, las adicciones y la depresión se da una disfunción fronto-subcortical en común, estos tres grupos de comparación permiten evaluar la especificidad del perfil neuropsicológico de los pacientes con esquizofrenia adictos y no adictos en relación con los perfiles de los pacientes que padecen adicción o depresión mayor. Esta inclusión de alguna forma está en consonancia con lo que plantea RDoC al incluir grupos que comparten una alteración en las mismas áreas cerebrales.

Cuthbert (2014) plantea, por ejemplo, un estudio de la actividad del circuito de recompensa (el cual forma parte de "sistemas de valencia positiva" en RDoC). La muestra podría extraerse de prácticamente toda la población de adultos que buscan tratamiento: espectro de humor / ansiedad, espectro psicótico (SZ, SA, etc.), trastornos de la conducta alimentaria, trastorno de personalidad. También incluiría una psicopatología relativamente menor, así como aquellas personas que no cumplen los criterios para ningún diagnóstico.

El campo del trastorno por abuso de sustancias (SUD) parece estar en una buena posición para desempeñar un papel protagónico en estas nuevas formas de investigar. La adicción tiene una larga historia de modelos neurobiológicos preclínicos bien establecidos, lo que podría ser relativamente sencillo a la hora de pensarlo desde un enfoque RDoC. Además, el DSM-5 acompaña esto con la creación de una entidad de diagnóstico única, "trastorno por uso de sustancias" —eliminando así la necesidad de decidir entre el diagnóstico de abuso o dependencia que plantea el DSM-IV—, lo cual facilita la vinculación del diagnóstico único con los enfoques de RDoC. *¿Por qué el campo de la adicción debe adoptar el enfoque RDoC?* Este enfoque se aplica actualmente a los trastornos mentales, en donde la presencia por abuso de sustancias así como la presencia de otras afecciones vinculadas a lo biológico (ej. presencia de lesiones cerebrales) implican una exclusión a la hora de conformar una muestra. Pero los trastornos mentales y los trastornos por SUD están fuertemente vinculados (psicosis inducida por consumo de sustancias). Alinear conceptos y enfoques de los trastornos mentales ayudará a que la adicción se integre mejor a RDoC, permitiendo a los investigadores estudiar más fácilmente los mecanismos subyacentes de SUD y los trastornos mentales que padece un sujeto y generalizar estos hallazgos. (Schütz, 2012)

La ética como limitante en el estudio de la patología dual: cuando las drogas ilícitas tienen fines terapéuticos

En los estudios incluidos en esta revisión no se puede establecer un nexo causal con estos diseños. Para hacerlo, sería necesario realizar un diseño experimental, donde la variable a manipular sea el consumo/no consumo de cocaína para evaluar el efecto del consumo en el rendimiento. Esto no se puede hacer por motivos éticos, ya que implicaría la administración de drogas ilícitas, como la cocaína, a los participantes y los efectos que conllevan sobre la persona. En los últimos años esto ha sido ampliamente discutido por la aparición de diferentes agentes como la psilocibina, presente en hongos alucinógenos, que tienen

efectos terapéuticos demostrados sobre diferentes patologías. El profesor Roland Griffiths, del Departamento de Psiquiatría y Neurociencias de la Universidad de Hopkins, es quien lleva adelante estas investigaciones innovadoras, donde administra a los participantes estos hongos con fines terapéuticos. Una serie de ensayos clínicos controlados han sugerido que la psilocibina puede disminuir los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con diagnóstico de cáncer con síntomas depresivos (Grob et al., 2011; Johnson & Griffiths, 2017). Esto es muy importante ya que los pacientes con cáncer a menudo desarrollan una angustia crónica y clínicamente significativa que implica un estado de ánimo deprimido, ansiedad y calidad de vida reducida como características principales. Estos síntomas se han asociado con una disminución de la adherencia al tratamiento, hospitalizaciones prolongadas y una mayor tendencia suicida. Surge la necesidad de la implementación de estos hongos frente a la poca respuesta en la administración de antidepresivos y benzodiacepinas, con una evidencia que sugiere que la eficacia de estos es limitada y conflictiva (drogas adictivas y con efectos secundarios) siendo los únicos fármacos administrados para tratar el estado de ánimo y la ansiedad (Griffiths, et al., 2016).

En lo que respecta a las adicciones, pequeños estudios piloto abiertos con estos hongos han mostrado tasas de éxito prometedoras tanto para la adicción al tabaco como al alcohol. Los datos de seguridad de estos diversos ensayos, que implican un cuidadoso examen, preparación, monitoreo y seguimiento, indican la ausencia de reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento (Johnson & Griffiths, 2017).

Moviéndonos hacia realidades más cercanas, los uruguayos experimentamos una situación similar con respecto al debate sobre el cannabis. En dosis controladas, se han presentado un gran número de evidencias científicas sobre las propiedades terapéuticas de la marihuana, en especial analgesia, siendo beneficioso en disminución de la presión intraocular (glaucoma), propiedades relajantes musculares en esclerosis múltiple, traumatismos medulares y alteraciones del movimiento, entre otros (Lorenzo & Leza, 2000). Esto abre debates a nivel mundial sobre las evidencias científicas versus las restricciones legales sobre el posible uso de los compuestos de esta droga, en donde no hace mucho tiempo se aprobó la comercialización del cannabis medicinal en nuestro país.

Estos resultados nos llevan a reconsiderar la postura frente a estas drogas, y en qué criterio entenderlas como aptas o no aptas para su uso terapéutico. Lo mismo ocurre si pensamos, a futuro, en diferentes intervenciones con respecto a la cocaína en pacientes con SZ y déficits cognitivos graves y síntomas negativos muy predominantes, dada la literatura

presente que sugiere ciertos efectos positivos que pueden ser beneficiosos sobre algunos pacientes en particular.

Importancia de insumos para pensar en el tratamiento de personas con diagnóstico dual

El manejo clínico efectivo de los pacientes con diagnóstico dual (DD) implica una evaluación integral, un examen cuidadoso de los problemas de uso de sustancias y las consecuencias médicas, el monitoreo continuo de su estado clínico, y el cumplimiento al tratamiento. Desafortunadamente, esta población de pacientes no solo se adhiere poco a la medicación sino que tampoco mantiene seguimiento médico.

Cuando se descubre la presencia de un abuso de sustancias, es fundamental evaluar la motivación del paciente para abordar su adicción. La mayoría de los pacientes con SZ tienen una motivación relativamente baja para abordar su SUD. Un modelo de motivación de uso común, desarrollado por Prochaska y DiClemente, incluye cinco etapas de preparación para el cambio: precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento. La mayoría de las personas con SZ que abusan de sustancias están en los niveles de motivación más bajos (precontemplación y contemplación) y no están preparados para abordar su uso de sustancias sin intervención clínica y esfuerzos de mejora motivacional. Los motivadores externos (p. ej., familia, amigos, personal de salud mental) a menudo se pueden usar para aumentar la baja motivación interna. Si bien la abstinencia puede no ser un objetivo inmediato, la reconexión con estos motivadores externos pueden servir como sistemas de apoyo importantes para la sobriedad y la estabilidad psiquiátrica a largo plazo (Ziedonis et al., 2008).

Es importante que las personas que tienen DD se incluyan como participantes activos en la planificación del tratamiento. Sin embargo, debido a que esta población a menudo está menos motivada para el tratamiento, el plan de tratamiento inicial debe centrarse en objetivos pequeños pero significativos que sean fácilmente alcanzables, y las intervenciones deben adaptarse a la disposición del paciente para cambiar. La terapia cognitivo conductual (TCC) es uno de tantos enfoques integrados para pacientes con DD. El tratamiento incluye prevención de recaídas y estrategias de entrevistas motivacionales. Inicialmente, se ayuda a los pacientes a mejorar sus habilidades sociales y estrategias de resolución de problemas. Se psicoeduca sobre las ansias y los desencadenantes del uso de drogas y las dificultades

asociadas con el abuso de sustancias para las personas con SZ. El desarrollo de habilidades se practica generalmente en sesiones de grupos pequeños dos veces por semana durante aproximadamente 6 meses. Los grupos están altamente estructurados y los primeros éxitos se refuerzan fuertemente para mejorar la autoeficacia. La terapia acomoda las limitaciones cognitivas de la SZ al enfocarse en un pequeño número de habilidades específicas. Con respecto a la abstinencia, esta se refuerza al proporcionar un refuerzo positivo (es decir, pequeñas cantidades de dinero) para los resultados de las pruebas de orina sin drogas (Ziedonis et al., 2008).

Los antipsicóticos son una parte fundamental en el tratamiento de la SZ ya que le permiten al sujeto un control casi excelente en sus síntomas positivos (que en fases agudas lo sumergen en un delirio autístico y lejos de la realidad) dificultando así su funcionamiento y la comunicación con un otro. Esto da pie a la rehabilitación psicosocial, parte fundamental, que acompañado de tratamiento farmacológico, obtiene excelentes resultados. De hecho, en la experiencia clínica se observa que los pacientes llegan a reducir las dosis de medicación necesarias si es acompañado de un plan individualizado de rehabilitación. (GEOPTTE, 2002)

En general, debido a que la mayoría de los antipsicóticos atípicos tienen menos efectos secundarios cardíacos y motores, proporcionan un mayor margen de seguridad que los antipsicóticos más antiguos. También es extremadamente importante evitar los medicamentos con potencial de adicción en personas con DD (por ejemplo, el uso de benzodiazepinas para tratar la agitación y la ansiedad en pacientes con esquizofrenia y trastornos por uso de sustancias). El cuidado incluye dispensar solo la cantidad exacta de medicamento necesaria durante un breve período de tiempo (2 a 4 semanas), limitar los reabastecimientos y hacer que los reabastecimientos sean contingentes para regresar a las citas de seguimiento (Ziedonis et al., 2008).

El uso de medicamentos antipsicóticos atípicos puede tener implicaciones importantes para controlar el ansia de drogas en personas con SZ y SUD por cocaína. La investigación ha sugerido que, en respuesta a las señales de cocaína, las personas con abuso a la cocaína y SZ en la etapa temprana de abstinencia aguda muestran un mayor deseo de usar cocaína a un ritmo dos veces mayor que las personas sin SZ (Carol et al., 2001; Smelson et al., 2002) Dado este estado de mayor deseo, la investigación se ha centrado en el uso de antipsicóticos atípicos como agentes *anti-craving* en individuos con SUD por cocaína, con

resultados preliminares prometedores de estudios sobre risperidona, olanzapina, y quetiapina (Smelson et al., 2002; Smelson et al., 2003).

Poder avanzar en investigación y conocer los diferentes beneficios que pueden obtener los pacientes con DD, como reducción del consumo y las ansias de consumir y alta tolerabilidad de los antipsicóticos, es una pieza fundamental que permitiría a los profesionales apropiarse de estos hallazgos y utilizarlos para mejorar la atención a los pacientes con DD, quienes han quedado de alguna forma por fuera del sistema de salud. Según la literatura consultada, los sistemas de salud tienen fallas como las dificultades presentadas en la identificación diagnóstica, la atención tardía, la ausencia de una correcta atención psicológica (prestación del Sistema Nacional Integrado de Salud) que obstaculizan la recuperación y terminan agravando la comorbilidad de los trastornos, lo cual exige una solución que debemos atender (Tomassini, 2017).

Es altamente preferible que el tratamiento integrado se implemente en un solo programa de tratamiento o por un solo proveedor de tratamiento. Por lo tanto, los profesionales del tratamiento integrado necesitan una comprensión de las enfermedades mentales y la adicción, así como el acceso a los recursos necesarios para integrar y modificar estos enfoques de tratamiento que históricamente se han enseñado y proporcionado por separado (Ziedonis et al., 2008). Desde el 2013, el Uruguay cuenta con el Centro "Chanaes". Este centro es lo más específico que existe en el tratamiento del DD. Se dedica a la atención de jóvenes de sexo masculino de entre 15 y 23 años de edad con adicción a las drogas y problemas psiquiátricos asociados (DD). La población objetivo no es una coincidencia: como lo detallan los resultados de las variables sociodemográficas de la presente revisión, los pacientes con patología dual son en su amplia mayoría hombres jóvenes. Los jóvenes deben convivir allí (en este sentido mantiene un formato tipo centro de rehabilitación en adicciones) en donde se trabaja no solo en base al consumo problemático sino también a las patologías asociadas. Este centro cuenta, por supuesto, con espacios de atención psicológica y psiquiátrica, contando además con intervenciones de inclusión social, educativo-laborales, entrenamiento en habilidades sociales, tiempo libre y ocio, y la participación comunitaria y ciudadana.

El aumento a nivel mundial del consumo de cocaína ha repercutido en los centros de rehabilitación psicosocial, con mayor presencia de jóvenes que ingresan a edades cada vez más tempranas con SZ inducida por un consumo problemático (SUD) de cocaína y otras drogas, debemos seguir investigando sobre el diagnóstico dual para lograr un mejor

entendimiento de dicha entidad como fenómeno complejo, y continuar pensando más dispositivos dirigidos a esta población objetivo, que representan un gran desafío terapéutico.

Tabla 1. Datos extraídos de los estudios.

Titulo - Año - Autorxs - Idioma - Revista - Palabras clave		
Artículos que estudian la influencia del consumo de cocaína en las funciones cognitivas y sus síntomas en personas con DD		
Objetivos/Hipótesis	Metodología	Resultados/Conclusiones
<p>1. "CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients" (2005); Potvin, Briand, Prouteau, Bouchard, Lipp, Lalonde, Stip. - Brain and Cognition 59 (2005) 38 - 42 Keywords: Schizophrenia, Substance use disorders; Explicit memory; Psychomotor processing; Subjective cognition; CANTAB; SSTICS.</p>		
<p><i>Hipótesis:</i> los participantes con SZ o SA en comorbilidad con SUD (DD) presentarían menores déficits en memoria explícita en comparación con los participantes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo sin abuso de sustancias.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal. <i>Muestra:</i> pacientes ambulatorios con SZ o SA (N = 76), divididos en dos grupos: i) pacientes con DD (n = 44), y ii) con diagnóstico único de SZ o SA (n = 32). El grupo con DD se dividió en dos subgrupos: con SUD a la cocaína (COC) (n = 13) y sin SUD a la cocaína (NCC) (n = 31). <i>Medidas:</i> Se evaluó síntomas positivos, negativos y generales; se evaluó velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas. Se evaluaron las quejas cognitivas de los paciente</p>	<p>En general, los participantes con DD demostraron un mejor rendimiento cognitivo que SZ. Sin embargo, el COC del grupo DD no tuvieron mejor rendimiento que el grupo SZ. Se despliegan dos conclusiones: que el abuso de sustancias en personas con SZ alivia los déficits cognitivos; o que los pacientes con menores déficits cognitivos son más propensos al consumo de sustancias.</p>
<p>2. "Response Inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance disorder" (2007); Thoma, Wiebel & Daum. - Schizophrenia Research 92 (2007) 168-180 Keywords: Schizophrenia; Addiction; Comorbidity; Executive function; Cognitive flexibility; Response inhibition</p>		
<p><i>Objetivo:</i> elucidar si la inhibición de la respuesta y la flexibilidad cognitiva tienen un deterioro diferencial en los pacientes con SZ con o sin SUD concomitantes. <i>Hipótesis:</i> se espera que las personas con DD demuestren mayores deficiencias ejecutivas.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> 5 grupos: i) personas con SZ paranoide sin SUD (n = 23), ii) personas con DD (n = 27), iii) personas alcohólicas (n = 20), iv) personas con depresión mayor (n = 22), y v) grupo de control (n = 20) <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos, generales y depresivos. Se evaluó coeficiente intelectual, dominio visoespacial, velocidad de respuesta general en ausencia de demandas ejecutivas, flexibilidad cognitiva, habilidad de inhibir una tendencia habitual de respuesta; atención visual.</p>	<p>Al contrario de lo esperado, los pacientes con esquizofrenia no adictos (SZ) mostraron deficiencias de la función ejecutiva más pronunciadas en comparación con los grupos de control. Sin diferencias significativas en síntomas.</p>
<p>3. "Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Male Schizophrenic Patients: Influence of Dual Diagnosis" (2007); Rodriguez-Jiménez, Aragues, Jiménez-Arriero, Ponce, Martínez, Hoenicka, Rubio & Palomo. - Psychopathology 2008; 41:58-64 Keywords: Schizophrenia, Wisconsin Card Sorting Test, Positive and Negative Syndrome Scale, Dual diagnosis, Executive</p>		

functions, Negative symptoms.		
<i>Objetivo:</i> investigar la relación entre el rendimiento en el WCST y la psicopatología en personas con DD, medida por PANSS.	<i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> pacientes con SZ (N = 113), divididos en dos grupos: i) pacientes con DD (n = 65) y ii) pacientes SZ sin SUD (n = 48). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos y generales. Se evaluaron funciones ejecutivas la flexibilidad cognitiva, la fluidez, la actualización y la planificación y la inhibición. <i>Procedimiento:</i> Luego de la aplicación cada grupo se dividió en dos de acuerdo al rendimiento obtenido.	Pacientes con DD tuvieron mayores síntomas positivos en comparación con los demás grupos. Cuando comparamos DD y SZ sin SUD no se encontraron diferencias en el rendimiento. La presencia de DD podría ser un importante factor de confusión en la relación entre el funcionamiento cognitivo y los síntomas negativos.
4. "Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia" (2007); Wobrock, Sittinger, Behrendt, D'Amelio, Falkai & Caspari. - Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2007) 257:203-210 Keywords: substance abuse, recent-onset schizophrenia, first-episode psychosis, neurocognition, dual diagnosis.		
<i>Objetivo:</i> examinar la asociación entre SUD y el funcionamiento cognitivo en pacientes con inicio reciente de psicosis y compararlo entre pacientes con y sin SUD en lo que respecta a disfunciones cognitivas.	<i>Diseño:</i> prospectivo de 4-6 semanas. <i>Muestra:</i> personas con inicio reciente de psicosis con diagnóstico de SZ o SA (N = 44), divididos en dos grupos: i) personas con DD (n = 21) y ii) personas con SZ o SA sin SUD (n = 23). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos, generales y depresivos, fluidez verbal, memoria de trabajo, funcionamiento global, velocidad de procesamiento, atención flexibilidad cognitiva y función ejecutiva, memoria visual a corto plazo, aprendizaje implícito visuoespacial, e inteligencia premórbida. . <i>Procedimiento:</i> Se decidió repetir las evaluaciones después de la estabilización/compensación de los pacientes (4-6 semanas luego de la admisión).	Los participantes con y sin consumo de sustancias mostraron un rendimiento similar en la mayoría de los dominios cognitivos cuando el episodio agudo ya se encontraba estabilizado (4 a 6 semanas luego del ingreso). Se encontraron menos síntomas negativos en el grupo DD.
5. "Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: A functional magnetic resonance imaging study" (2007); Joyal, Putkonen, Mancini-Marie, Hodgins, Kononen, Boulay, Pihlajamaki, Soininen, Stip, Tiihonen & Aronen. - Schizophrenia Research 91 (2007) 97 - 102 Keywords: Schizophrenia; Violence; Antisocial personality disorder; fMRI		
<i>Hipótesis:</i> las personas seriamente violentas con SZ + un trastorno de personalidad antisocial (APD) + SUD presentarían un patrón diferente de funcionamiento prefrontal que las personas con violencia grave y SZ.	<i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> participantes de entre 28 y 54 años (N = 36), dividida en tres grupos: i) personas con diagnóstico único de SZ (n = 12). ii) personas con SZ + APD + SUD (n = 12). iii) grupo de control (n = 12). <i>Medidas:</i> se utilizó una tarea que compromete la corteza orbital y giros frontales inferiores o mediales cuando los realizan voluntarios sanos, para inducir la activación de la corteza frontal inferior. <i>Medidas:</i> se evaluó atención y control inhibitorio. <i>Procedimiento:</i> Se utilizó la fMRI con los agresores violentos con SZ mientras realizaban una tarea.	No se encontraron diferencias en el rendimiento cognitivo entre ambos grupos.
6. "The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness" (2008); Ringen, Melle, Birkenaes, Engh, Faerden, Vaskinn & Andreassen. - Acta psychiatrica Scandinavica 2008; 118: 297-304 Keywords: psychotic disorders, cannabis, psychostimulants.		
<i>Objetivo:</i> investigar si la	<i>Diseño:</i> transversal.	El descubrimiento mayor de este estudio

<p>cantidad de consumo de drogas ilícitas está relacionada con la carga de síntomas o el funcionamiento premórbido en todo el diagnóstico en pacientes con enfermedades mentales graves.</p>	<p><i>Muestra:</i> participantes con SZ o trastorno bipolar (TB) (N = 423), dividida en dos grupos: i) personas con SZ (n = 187), trastorno esquizofreniforme (n = 17), con SA (n = 48), y ii) con TB tipo I (n = 104) y tipo II (n = 60), o no especificado (n = 7). Dentro de estos dos grupos se encuentran personas con DD (n = 94) divididos en i) alto SUD (n = 53), y ii) bajo SUD (n = 41). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos y generales. Se evaluó funcionamiento premórbido (dominio académico y dominio social), y el consumo de drogas ilícitas en los últimos 6 meses.</p>	<p>es la relación positiva y significativa entre la cantidad actual del uso de drogas y la severidad de los síntomas en la SZ. Se encontraron significativamente más síntomas generales, positivos y negativos en el grupo de SZ con DD con alto SUD.</p>
<p>7. "Working memory and depressive symptoms in patients with schizophrenia and substance use disorders" (2008); Potvin, Pampoulova, Lipp, Bentaleb, Lalonde & Stip. - Psychology Press - 2008, 13 (4), 357-366 Keywords: schizophrenia, substance abuse, working memory, depressive symptoms, CANTAB.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> estudiar las diferencias en los síntomas y el rendimiento cognitivo entre pacientes con SZ con y sin SUD. <i>Hipótesis:</i> que los pacientes con DD demostrarán mayores déficits en la memoria de trabajo, pero un procesamiento de la velocidad mejor preservado.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal. <i>Muestra:</i> sujetos con SZ con y sin SUD (n = 53). Se dividieron en dos grupos: DD, y por otro lado SZ sin SUD. <i>Medidas:</i> se evaluó síntomas positivos, negativos, depresivos y generales. Se evaluó consumo de drogas. Se evaluó velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.</p>	<p>No se encontraron diferencias significativas entre el grupo DD y SZ sin SUD en términos de síntomas negativos y positivos generales y totales. Se encontró que los pacientes con DD presentaban síntomas depresivos más severos y un peor rendimiento en la memoria de trabajo.</p>
<p>8. "Working memory and multi-tasking in paranoid schizophrenia with and without comorbid substance use disorder" (2008); Thoma & Daum. - Addiction - RESEARCH REPORT - 103, 774-786 Keywords: Addiction, comorbidity, executive function, schizophrenia, working memory.</p>		
<p>Objetivos: i) comparar el rendimiento en la memoria de trabajo y en multitareas entre personas con SZ no adictas y personas con DD. ii) evaluar la influencia potencial de características psicopatológicas como los síntomas depresivos y psicóticos en la cognición en la SZ incluyendo grupos clínicos (DEP Y ALC) y grupos de comparación sanos.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> 5 grupos: i) personas con SZ de tipo paranoide (n = 23). ii) personas con DD (n = 27). iii) personas diagnosticadas con alcoholismo (ALC) (n = 20) iv) personas diagnosticadas con depresión mayor (DEP) (n= 22). v) controles sanos (HC) (n = 20). <i>Medidas:</i> se evaluó síntomas positivos, negativos, depresivos y generales; inteligencia general; procesamiento del contexto y multitarea (atención dividida).</p>	<p>Los pacientes esquizofrénicos no adictos (SZ) mostraron los déficits de las funciones ejecutivas más pronunciados. El presente estudio indica que la memoria de trabajo y el deterioro multitarea en la SZ no parecen estar exacerbados por la SUD comórbida (DD). No se encontraron diferencias en síntomas positivos, negativos ni generales.</p>
<p>9. "Neurocognitive Characteristics of Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence" (2009) Peer, Bennett & Bellack. - The Journal of Nervous and Mental Disease - Volumen 197, Número 8, Agosto 2009 Keywords: Schizophrenia, cocaine dependence, neurocognition, co-occurring disorders.</p>		

<p><i>Objetivo:</i> estudiar el rendimiento cognitivo en personas con SZ con y sin historial de SUD (cocaína específicamente). <i>Hipótesis:</i> los individuos con SZ o SA + SUD por cocaína demostrarán mejor rendimiento neurocognitivo que aquellos con SZ o SA + SUD que se encuentran en remisión.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> participaron 4 grupos: i) SZ o SA + SUD actual (SZ-D) (n = 72), ii) SZ o SA + SUD en remisión (SZ-R) (n = 48), iii) personas con trastorno afectivo no psicótico + SUD actual (AD-D) (n = 65), y iv) personas con trastorno afectivo no psicótico + SUD en remisión (AD-R) (n = 55). <i>Medidas:</i> se evaluó consumo de drogas (uso reciente, cronicidad, abstinencia, etc); funcionamiento intelectual general; memoria inmediata y de trabajo; funciones ejecutivas, y fluidez verbal.</p>	<p>Contrariamente a la hipótesis planteada, las diferencias en las funciones cognitivas fueron mínimas entre los individuos con SZ y SUD a la cocaína y aquellos en remisión. Se observaron los déficits más pronunciados en los grupos con SZ.</p>
<p>10. "Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history" (2010); Rodríguez-Jiménez, Bagney, Martínez-Gras, Ponce, Sanchez-Morla, Aragües, Rubio, Jiménez-Arriero, Santos, Palomo & PARG - Schizophrenia Research 118 (2010) 34-40 Keywords: Schizophrenia, Cognitive function, Executive function, Substance use disorder, Dual diagnosis.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> estudiar la relación entre las funciones ejecutivas y: 1) la edad; 2) años de enfermedad; 3) el nº de episodios psicóticos; 4) los síntomas positivos; 5) los síntomas negativos; en pacientes con SZ con y sin SUD. <i>Hipótesis:</i> los pacientes con DD exhibirán más déficits cognitivos que el grupo de SZ sin SUD.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal. <i>Muestra:</i> pacientes ambulatorios con SZ y clínicamente estables por al menos 6 meses (N = 203), divididos en dos grupos: i) pacientes con DD (n = 82) y personas con SZ sin SUD (n = 121). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos y generales. Se evaluaron funciones ejecutivas.</p>	<p>El grupo con DD mostraron mayores síntomas positivos. No hubo diferencias entre grupos en variables de la función ejecutiva de las tres tareas cognitivas, excepto por una tarea de interferencia y tiempo de reacción. La edad, el nº de episodios psicóticos y los síntomas negativos fueron predictores significativos en los puntajes compuestos de las funciones ejecutivas. Siendo el nº de episodios psicóticos relevante para DD y la edad y los síntomas negativos para el grupo SZ sin SUD.</p>
<p>11. "The differential effect of illicit drug use on cognitive function in first-episode psychosis and healthy controls" (2011); Donoghue, Mazzoncini, Hart, Zanelli, Morgan, Dazzan, Morgan, Murray, Jones & Doody. - Acta Psychiatrica Scandinavica 2012; 125: 400-411 Keywords: psychotic disorders; drug usage; neuropsychological tests.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> investigar la asociación entre SUD y las funciones cognitivas en personas con un primer episodio psicótico (FEP) y en controles (C). <i>Hipótesis:</i> FEP + SUD tendrán un rendimiento mejor/igual en las pruebas que FEP sin SUD.</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> pacientes con FEP (N = 177): i) que usaron drogas en el año anterior (n = 80) ii) que no usaron drogas en el año anterior (n = 97). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas psicóticos, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, consumo de drogas, se evaluó la historia psiquiátrica de los pacientes (años sin tratamiento, etc), la inteligencia premórbida, se aplicaron pruebas de vocabulario y comprensión, memoria auditiva y aprendizaje, velocidad de procesamiento y función ejecutiva.</p>	<p>Los pacientes con FEP con y sin historia de SUD tuvieron un rendimiento similar en la batería de test neuropsicológicos. Se encontraron menos síntomas depresivos en los consumidores pero significativamente más síntomas disociativos.</p>
<p>12. "Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence" (2012); Benaiges, Serra-Grabulosa, Prat & Adan. - Human Psychopharmacology - Exp 2013; 28: 29-39 Keywords: executive functioning, schizophrenia, cocaine dependence, age of onset of substance use.</p>		
<p><i>Objetivos:</i> i) evaluar las funciones ejecutivas en</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> tres grupos (N = 95): i) por un lado DD, ii)</p>	<p>El estudio muestra un patrón muy similar en el funcionamiento ejecutivo</p>

<p>pacientes con DD, en comparación con SZ sin SUD y con SUD sin trastorno psiquiátrico (COC), ii) explorar si existe un efecto diferencial de la edad de inicio de SUD en el funcionamiento ejecutivo en DD y COC.</p> <p><i>Hipótesis:</i> i) SZ sin SUD tendrá un peor estado de las funciones ejecutivas en comparación con DD y COC. ii) los consumidores tempranos tendrán peor rendimiento que los tardíos.</p>	<p>SZ sin SUD (SZ), y iii) sólo SUD (COC). Todos los participantes consumidores debían estar en remisión por al menos 4 meses o más.</p> <p><i>Medidas:</i> Se evaluaron las funciones cognitivas relativas la corteza dorsolateral, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, planificación, razonamiento abstracto, resolución de problemas. Se evaluó capacidad de toma de decisiones (medida de funcionamiento corteza orbitofrontal). Se aplicó una medida subjetiva de la severidad clínica de cada paciente, coeficiente intelectual premórbido.</p>	<p>entre DD y COC.</p> <p>Como se esperaba, el estudio demostró que el grupo DD y el grupo COC tuvieron un mejor funcionamiento cognitivo sensible a las funciones prefrontales dorsolaterales, comparado con el grupo SZ sin SUD.</p>
<p>13. "Neuropsychological functioning and age-related changes in schizophrenia and/or cocaine dependence" (2013); Benaiges, Serra-Grabulosa & Adan. - Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 40 (2013) 298-305 Keywords: age effects, cocaine dependence, cognition, memory functioning, schizophrenia.</p>		
<p><i>Objetivos:</i> i) evaluar funciones cognitivas en pacientes con DD en comparación con pacientes con SZ o SA sin SUD y con pacientes con SUD sin trastorno psiquiátrico (COC) y ii) explorar los efectos de la edad y el tiempo de consumo en los dominios cognitivos. Se hipotetiza un mejor rendimiento del grupo COC en comparación con los dos grupos de SZ.</p>	<p><i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Muestra:</i> sujetos con y sin SZ o SA divididos en tres grupos (N = 95): i) un grupo con DD por cocaína (n = 30), ii) otro con SZ o SA sin SUD (n = 30), y iii) un grupo de adictos sin trastorno psiquiátrico llamado COC (n = 35). <i>Medidas:</i> se evaluó IQ verbal y no verbal premórbido, atención, aprendizaje verbal, memoria a corto plazo y diferida y velocidad de procesamiento.</p>	<p>Ambos grupos SZ mostraron una peor memoria corto plazo y una peor memoria de retraso, en comparación con el grupo de COC.</p> <p>El SZ sin SUD y DD no difirieron entre ellos.</p> <p>Los pacientes con DD que fueron abstinentes por más de cuatro meses no difirieron del grupo SZ sin SUD en su funcionamiento cognitivo.</p>
<p>14. "Predictors of Community Functioning in Schizophrenia and Substance Use Disorder Patients" (2013); Zhornitsky, Aubin, Desfossés, Rizkallah, Pampoulova, Lipp, Chiasson, Stip & Potvin. - Community Mental Health (2013) 49:317-322 Keywords: community functioning, schizophrenia, substance use disorder, memory, depression.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> examinar las variables sociodemográficas y relacionadas con SUD, así como los síntomas psiquiátricos, extrapiramidales y cognitivos como factores predictivos del funcionamiento de la comunidad en pacientes con esquizofrenia con y sin SUD comórbidos y personas que no</p>	<p><i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> participaron sujetos con SZ o SA divididos en tres grupos (N = 101): i) personas con SZ, SA o trastorno esquizofreniforme (n = 31). ii) un grupo de personas con SUD sin trastorno psiquiátrico (n = 39). iii) un tercer grupo de personas con DD (n = 31). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos, depresivos, extrapiramidales y generales. Se evaluó velocidad de procesamiento y memoria. Se indagó en el consumo de drogas. Se evaluó el funcionamiento en la comunidad la cual incluye 4 componentes: "Interferencia con el funcionamiento", "Adaptación a la vida",</p>	<p>Los pacientes del grupo SZ tuvieron un rendimiento significativamente más pobre en memoria en comparación al grupo DD y al grupo SUD.</p> <p>El grupo DD mostró significativamente más síntomas positivos en comparación con el grupo SUD, y mayores niveles de depresión en comparación con los otros dos grupos.</p> <p>Los resultados en funcionamiento cognitivo muestra funciones cognitivas relativamente preservadas en el grupo DD.</p>

consumen psicosis.	“Competencia social” y “Problemas de comportamiento”.	
15. “Neurocognitive Functioning of Individuals With Schizophrenia: Using and Not Using Drugs” (2014); Bahorik, Newhill, & Eack.- Schizophrenia Bulletin vol. 40 no, 4 pp. 856-867, 2014 Keywords: schizophrenia; psychosis; cannabis; illicit drugs; comorbidity; cognitive function.		
<i>Objetivo:</i> examinar si los pacientes que dieron positivo para drogas muestran una mejora de las funciones cognitivas en comparación con aquellos que dieron negativo para drogas.	<i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> seleccionaron las evaluaciones neurocognitivas de pacientes con SZ que participaron en los procedimientos de detección / línea de base del proyecto “Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness” (CATIE) (N = 974). <i>Medidas:</i> síntomas positivos, negativos y generales. Se evaluó memoria verbal, fluidez verbal, velocidad de procesamiento.	No se observaron diferencias significativas en los dominios neurocognitivos entre los pacientes con y sin SUD. Los participantes con positivo para cocaína demostraron peor velocidad de procesamiento. No se encontraron diferencias significativas en síntomas generales, positivos ni negativos.
16. “An fMRI study of the influence of a history of substance abuse on working memory-related brain activation in schizophrenia” (2014); Wojtalik & Barch. - Frontiers in Psychiatry - Volume 5, Article 1 Keywords: schizophrenia, substance abuse, n-back, working memory, fMRI, neurocognition.		
<i>Objetivo:</i> examinar el impacto conductual y neurobiológico del SUD en pacientes con SZ y historia de SUD en comparación con participantes sanos como grupo de control, con y sin SUD. <i>Hipótesis:</i> los participantes con SZ e historia de SUD tendrán un mejor rendimiento de la memoria de trabajo.	<i>Diseño:</i> transversal <i>Muestra:</i> personas con SZ (N = 69), divididas en 4 grupos: i) sujetos con SZ (n = 37), divididos en dos grupos: con historia de SUD de 6 meses o más de abstinencia (n = 17) y sin dicha historia (n = 20). Los demás participaron como sujetos de control (n = 32), también divididos en dos grupos: con historia de SUD (n = 12) y sin dicha historia (n = 20). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas y memoria de trabajo. <i>Procedimiento:</i> todos los participantes completaron dos versiones de una tarea de memoria de trabajo durante un escaneo de fMRI en días separados	A diferencia de lo esperado, no se encontraron diferencias entre pacientes con SZ y DD. Los resultados indican que la historia de SUD no exacerba el rendimiento de la memoria de trabajo. No se encontraron diferencias significativas en síntomas.
17. “Psychosocial functioning, quality of life and clinical correlates of comorbid alcohol and drug dependence syndromes in people with schizophrenia across Europe” (2016); Carrá, Johnson, Crocarno, Angermeyer, Brugha, Azorin, Toumi & Bebbington. - Psychiatry Research 239 (2016) 301-307 Keywords: Schizophrenia; Alcohol dependence; Drug dependence; Comorbidity.		
<i>Objetivo:</i> investigar a nivel internacional los correlatos sociodemográficos, clínicos, sociales y de calidad de vida (QoL) en personas con DD. <i>Hipótesis:</i> i) después de ajustar por país de residencia, las personas con DD tendrían significativamente peores síntomas clínicos, funcionamiento psicosocial y QoL. ii) SUD se asociaría con	<i>Diseño:</i> modelo mixto <i>Muestra:</i> personas con SZ en el estudio (N = 1204), de Francia (n = 284), del Reino Unido (n = 302) y de Alemania (n = 618). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas positivos, negativos, generales, extrapiramidales, depresivos y funcionamiento global (autopercepción). Se aplicaron tests para evaluar el período de 4 semanas antes de la entrevista y el período más significativo de la psicopatología anterior, la adherencia a la medicación, y la calidad de vida.	Las personas con SUD tuvieron menos síntomas negativos. No se encontró ningún exceso de síntomas positivos en personas con DD.

<p>menos impedimentos en el funcionamiento psicosocial y QoL que la dependencia del alcohol.</p>		
<p>18. "Can symptoms help in differential diagnosis between substance-induced vs independent psychosis in adults with a lifetime diagnosis of cocaine use disorder?" (2016); Vergara-Moragues, Mestre-Pintó, Araos Gómez, Rodríguez-Fonseca, Torrens & González-Saiz. - Psychiatry Research 242 (2016) 94-100 Keywords: Psychosis; Substance use; Substance-induced; Schizophrenia; Cocaine.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> explorar las diferencias psicopatológicas entre un episodio psicótico independiente (IPD) y un episodio psicótico inducido por consumo de sustancias (SIPD) con respecto a la prevalencia de los síntomas psicóticos. <i>Hipótesis:</i> el grupo IPD demostrará mayores síntomas negativos y trastornos formales del pensamiento.</p>	<p><i>Diseño:</i> análisis secundario de seis estudios transversales. <i>Muestra:</i> Se dividió en un grupo con SIPD (n = 87) y un grupo con IPD (n = 38). <i>Medidas:</i> mediante entrevista se evaluaron los efectos esperados de la intoxicación y la abstinencia y entre los trastornos primarios (independientes) e inducidos por sustancias. Se evaluó historial de uso de sustancias e inicio de la enfermedad.</p>	<p>Los usuarios de cocaína con SIPD concurrente experimentan más alucinaciones visuales que el grupo de IPD. Además, el grupo de IPD experimenta más delirios de grandiosidad y muestra una mayor prevalencia de lenguaje desorganizado (trastornos formales del pensamiento). De acuerdo con la hipótesis, se observó que los sujetos con IPD presentaban significativamente más síntomas negativos que los pacientes del grupo SIPD.</p>
<p>Artículos que estudian la relación entre los antipsicóticos y el craving, el consumo de cocaína y sus síntomas en personas con DD</p>		
<p>Objetivos/Hipótesis</p>	<p>Metodología</p>	<p>Resultados</p>
<p>1. "Cocaine Abuse in Schizophrenic Patients Treated With Olanzapine Versus Haloperidol" (2005); Sayers, Campbell, Kondrich, Mann, Cornish, O'Brien & Caroff. - The Journal of Nervous and Mental Disease - Volumen 193, Número 6 Keywords:</p>		
<p><i>Objetivos:</i> examinar la efectividad de la olanzapina en el tratamiento de pacientes con DD. <i>Hipótesis:</i> Los pacientes con DD tratados con olanzapina reducirían el craving y el abuso de cocaína en comparación con los tratados con haloperidol.</p>	<p><i>Diseño:</i> prospectivo, doble ciego de 26 semanas. <i>Muestra:</i> i) pacientes con DD bajo el tratamiento de olanzapina (n = 12) y ii) pacientes con DD bajo el tratamiento de haloperidol (n = 12). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas generales, positivos, negativos, depresivos y extrapiramidales. Se evaluó consumo y craving.</p>	<p>No hubo diferencias significativas en el consumo entre ambos grupos. Sin embargo, en la proporción final de resultados positivos se encontró mayor consumo en el grupo haloperidol. Sin diferencias en los síntomas positivos, negativos, depresivos y extrapiramidales. Contrario a lo esperado, el grupo con haloperidol reportó un craving significativamente más bajo en comparación con los pacientes tratados con olanzapina.</p>
<p>2. "Aripiprazole in Schizophrenia With Cocaine Dependence" (2005); Beresford, Clapp, Martin, Wiberg, Alfors & Beresford - Journal of Clinical Psychopharmacology - Volume 25, Number 4, August 2005</p>		
<p><i>Hipótesis:</i> i) el tratamiento con aripiprazol resultará en niveles más bajos de uso de cocaína y menos craving subjetivo para</p>	<p><i>Diseño:</i> estudio piloto abierto, prospectivo de 8 semanas. <i>Muestra:</i> con sujetos con SZ y con DD con dependencia concurrente de cocaína (CD) y abuso de alcohol. Participó una muestra pequeña de pacientes ambulatorios, siendo todos hombres</p>	<p>Las pruebas de orina positivas para el uso de cocaína durante las 6 semanas posteriores al aripiprazol en estado estacionario disminuyeron notablemente en comparación con las muestras positivas en las 6 semanas</p>

<p>cocaína. ii) el tratamiento con aripiprazol bajará los síntomas psicóticos en comparación con la línea de base, y se observará también una disminución en el craving por alcohol como sustancia secundaria.</p>	<p>provenientes del Servicio de Salud Mental del Departamento de Asuntos Veteranos (N = 10). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas psiquiátricos y el craving a la cocaína. <i>Procedimiento:</i> Las evaluaciones se aplicaron en cada visita del estudio durante las 8 semanas. Los exámenes de orina fueron recolectados de forma semanal.</p>	<p>previas al estado estacionario. De acuerdo con la hipótesis, craving disminuyó significativamente. También se encontró un descenso significativo del craving en relación al consumo de alcohol.</p>
<p>3. "The Efficacy of Olanzapine for Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence" (2006); Smelson, Ziedonis, Williams, Losonczy, Williams, Steinberg & Kaune. - Journal of Clinical Psychopharmacology Volume 26, Number 1</p>		
<p><i>Objetivos:</i> comparar la eficacia entre la olanzapina y el haloperidol en la reducción del craving y el uso de sustancias en personas con DD.</p>	<p><i>Diseño:</i> prospectivo, doble ciego de 6 semanas. <i>Muestra:</i> dividida en dos grupos: i) personas con DD bajo el tratamiento de olanzapina (n = 16), y ii) personas con DD bajo el tratamiento del haloperidol (n = 15). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas generales, positivos y negativos. Se evaluaron 4 dimensiones del craving (intensidad, ánimo, energía, sentimientos enfermos). <i>Procedimiento:</i> se les mostró a los participantes un video de 5 minutos de personas fumando cocaína y administrando cocaína intravenosa.</p>	<p>Los participantes bajo el tratamiento de olanzapina reportaron significativamente menos consumo de cocaína durante el estudio. El grupo bajo tratamiento de olanzapina reportaron significativamente menos craving en comparación con el grupo haloperidol. Esto se observó en la dimensión "energía" perteneciente al craving. Sin diferencias significativas en síntomas.</p>
<p>4. "Comparison of Olanzapine to Risperidone in Substance-Abusing Individuals with Schizophrenia" (2007); Akerele & Levin. - The American Journal on Addictions, 16:260–268</p>		
<p><i>Objetivo:</i> comparar la eficacia de la olanzapina vs. la risperidona en el consumo de cocaína y marihuana en personas con DD. <i>Hipótesis:</i> la olanzapina sería más efectiva que la risperidona en reducir el consumo de marihuana y cocaína en personas con DD.</p>	<p><i>Diseño:</i> prospectivo, doble ciego de 14 semanas. <i>Muestra:</i> i) pacientes con SZ o SA + SUD (DD) bajo el tratamiento de olanzapina (n = 14) y ii) pacientes con DD bajo el tratamiento de risperidona (n = 14). <i>Medidas:</i> se evaluaron síntomas generales, positivos, negativos extrapiramidales y depresivos. Se evaluaron movimientos involuntarios anormales, consumo y craving. <i>Procedimiento:</i> el estudio constó de tres etapas: Semana 1 y 2: fase de evaluaciones (línea de base). Semana 3 y 4: cambio de la medicación prescrita. Semana 5 a 14: período de mantenimiento.</p>	<p>No hubo una disminución significativa en el consumo de cocaína a lo largo del tiempo, sin embargo se observó un efecto marginalmente significativo que indica que el consumo de cocaína durante el estudio, en promedio, fue menor en el grupo de olanzapina que la risperidona. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de craving. Sobre síntomas, sólo se observó que entre la semana 6 y 10 el grupo de olanzapina tuvo menos síntomas negativos que el otro grupo.</p>
<p>5. "The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study" (2008) Swartz, Wagner, Swanson, Stroup, McEvoy, Reimherr, Miller, McGee, Khan, Canive, Davis, Hsiao, Lieberman. - Schizophrenia Research - 100 (2008) 39-52 Keywords: Schizophrenia, Antipsychotics, substance abuse, dual disorders.</p>		
<p><i>Objetivo:</i> comparar medicamentos antipsicóticos de segunda generación (atípicos) con un agente antiguo representativo para pacientes con esquizofrenia que usan o</p>	<p><i>Diseño:</i> prospectivo, doble ciego de 72 semanas. <i>Muestra:</i> dos grupos: i) pacientes con DD (n = 643), y ii) pacientes con SZ sin SUD (n = 789). Ambos grupos se dividieron en cinco grupos a los cuales se les asignó un antipsicótico diferentes (olanzapina, perfenazina, ziprasidona, quetiapina y risperidona). <i>Medidas:</i> se evaluó síntomas generales, positivos,</p>	<p>No hubo diferencias significativas en el tiempo entre los grupos de tratamiento hasta la interrupción del tratamiento entre los pacientes que usan drogas ilícitas. No hubo diferencias entre SZ y DD en la reducción de los síntomas y la mejora global.</p>

evitan sustancias ilícitas.	negativos y depresivos. Se evaluó consumo.	
<p>6. "Late Reduction of Cocaine Cravings in a Randomized, Double-Trial of Aripiprazole vs Perphenazine in Schizophrenia and Comorbid Cocaine Dependence" (2017); Beresford, Buchanan, Thumm, Emrick, Weitzenkamp & Ronan - Journal of Clinical Psychopharmacology - Volume 37, Number 6, December 2017</p> <p>Keywords: craving, aripiprazole, schizophrenia, cocaine, dopamine, partial agonist/antagonist dependence.</p>		
<p><i>Hipótesis:</i> se espera que los pacientes con SZ tratados con aripiprazol den mayor cantidad de resultados negativos para cocaína en los exámenes de orina, en comparación con el grupo de perfenazina, reportando menor craving y menor promedio de días de consumo que los tratados con perfenazina.</p>	<p><i>Diseño:</i> comparativo, aleatorizado y doble ciego. <i>Muestra:</i> sujetos diagnosticados con SZ o SA con SUD actual a la cocaína (N = 44): i) sujetos bajo el tratamiento del aripiprazol (n = 22) y ii) sujetos bajo tratamiento de la perfenazina (n = 22). <i>Medidas:</i> se evaluó síntomas positivos, negativos y generales; consumo de cocaína, frecuencia, intensidad y duración del craving durante las últimas 24 horas y el cumplimiento tanto con la medicación del estudio como con la medicación antipsicótica de referencia del sujeto. <i>Procedimiento:</i> se utilizó placebo en el grupo de aripiprazol para igualar el patrón de dosis de la perfenazina y mantener de esta forma ciega la medicación. Los participantes visitaron la clínica tres veces por semana a completar evaluaciones del estudio y registrar eventos adversos.</p>	<p>Todos los parámetros de craving disminuyeron significativamente para el grupo de aripiprazol. Contrariamente a lo esperado, el aripiprazol no difirió de la perfenazina en la proporción de muestras de orina libres de cocaína. Sin embargo, se encontró un efecto estadísticamente significativo sobre el craving de cocaína cuando se observa durante el período de exposición en estado estable de seis semanas. Concluimos que el mecanismo de acción del aripiprazol tiene un efecto tardío en el craving por cocaína.</p>

Referencias bibliográficas

Addington, J. & Addington, D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*; 22: 99–104.

Addington, J. & Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 96:329-333.

American Psychiatric Association, (2002). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4ª Ed. T.R.). Barcelona: Masson S.A.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition dsm-5. Washington DC.

Andreasen, N. C. (1983). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms. University of Iowa, Iowa City, IA.

Akerele, E. & Levin, F. (2007). Comparison of Olanzapine to Risperidone in Substance-Abusing Individuals with Schizophrenia. *The American Journal on Addictions*; 16:260–268.

Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., Ochoa, E., Poyo, F. & Babin, F. (2013). Cocaine abuse or dependency and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental*; 6(3):121–8.

Bahorik, A. Newhill, C. & Eack, S. (2014). Neurocognitive Functioning of Individuals With Schizophrenia: Using and Not Using Drugs. *Schizophrenia Bulletin* (40), pp. 856-867

Benaiges, I. Serra-Grabulosa, J., Prat, G. & Adan A. (2012). Executive functioning in individuals with schizophrenia and/or cocaine dependence; *Human Psychopharmacology*; (28), pp. 29-39.

Benaiges, I., Serra-Grabulosa, J. & Adan, A. (2013). Neuropsychological functioning and age-related changes in schizophrenia and/or cocaine dependence. *ELSEVIER - Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, (40), pp. 298-305

Beresford, T. Clapp, L., Martin, B., Wiberg, M., Alfors, J. & Beresford, H. (2005). Aripiprazole in Schizophrenia With Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, (25).

Beresford, T., Buchanan, J., Thumm, E., Emrick, C., Weitzenkamp, D. & Ronan, P. (2017). Late Reduction of Cocaine Cravings in a Randomized, Double-Trial of Aripiprazole vs Perphenazine in Schizophrenia and Comorbid Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, (37).

Blanchard, J., Brown, S., Horan, W. & Sherwood, A. (2000). Substance use disorders in schizophrenia: Review, integration and a proposed model. *Clinical Psychology Review*; 20:207-234.

Blanchard, J., Squires, D., Henry, T., Horan, W., Bogenschutz, M. & Lauriello, J. (1999). Examining an affect regulation model of substance abuse in schizophrenia: The role of traits and coping. *Journal of Nervous and Mental Disease*; 187:72-79.

Bleuler, E. (1996/1926). La esquizofrenia. Traducido al castellano por Ramón Esteban Arnáiz. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*; 16 (60):663-676. Recuperado de: <http://revistaaen.es/index.php/aen/article/view/15511/15371>

Blows, W. (2016). *Biological Basis of Mental Health*. Ed: Routledge 3rd ed. New York.

Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D. & Carpenter, W. (1990). Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*.; 147:290-294.

Buckley, P. (1998). Substance abuse in schizophrenia: A review. *The Journal of Clinical Psychiatry*; 59 (3), 26-30.

Carey, K., Carey, M., Simons, J. (2003). Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *Journal of Nervous and Mental Disease*; 191:300–308.

Carrá, G., Johnson, S., Crocamo, C., Angermeyer, M., Brugha, T., Azorin, J., Toumi, M. & Bebbington, P. (2016). Psychosocial functioning, quality of life and clinical correlates of comorbid alcohol and drug dependence syndromes in people with schizophrenia across Europe". *ELSEVIER - Psychiatry Research*, (239), pp. 301-307.

Carrá, G., Bartoll, F., Clerici, M. & el-Guebaly, N. (2015). Psychopathology of dual diagnosis: New trumpets and old uncertainties. *Journal of Psychopathology*; 21:390-399.

Carol, G., Smelson, D., Losonczy, M., & Ziedonis, D. (2001). Alcohol and drug abuse: A preliminary investigation of cocaine craving among persons with and without schizophrenia. *Psychiatric Services*; 52:1029–31.

Chau, D., Roth, R. & Green, A. (2004). The Neural Circuitry of Reward and Its Relevance to Psychiatric Disorders. *Current Science Inc*; (6), pp. 391-399.

Cleghorn, J., Kaplan, R., Szechtman, B., Szechtman, H., Browm, H. & Franco, S. (1991). Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *Journal of Clinical Psychiatry*; 52:26-30.

Cohen, J. & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex and dopamine: a conectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev*; 99:45-77.

Crespo-Fernández, J. & Armida, C. (2007). Bases neuroanatómicas, neurobiológicas y del aprendizaje de la conducta de adicción a la cocaína. *Revista Latinoamericana de Psicología*, (39), pp. 83-107.

Corominas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*; 44 (1):23-31.

Cuthbert, B. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*; 13:28–35)

Del Noyal, M. (2015). Patología dual. Síntesis, Madrid.

Dixon, L., Haas, G., Wieden, P., Sweeney, J. & Frances, A. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*; 148:224-230.

Donoghue, K., Mazzoncini, R., Hart, J., Zanelli, J., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Murray, R., Jones, P. & Doody, G. (2011). The differential effect of illicit drug use on cognitive function in first-episode psychosis and healthy controls” *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (125), pp. 400-411

Drake, R., Mueser, K., Brunnette, M. & McHugo, G. (2004). A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Rehabilitation Journal*; 27(4):360–74.

D'Souza, D., Abi-Saab, W., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T., Krystal, J. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry*; 57:594–608.

Everitt, B., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. & Robbins, T. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *The Royal Society*; 363:3125-3135.

Ey, H., Bernard, P. & Brisset, Ch. (1980). Tratado de Psiquiatría (8va. Ed.). Barcelona: Toray - Masson, S.A.

Fenton, -. & McGlashan, -. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry*; 48:978-986.

Fowler, I., Carr V., Carter N., Terry, J. & Levin, B. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*; 24: 443–455.

Gabbard, G. (2002). Psiquiatría psicodinámica en la práctica clínica. Barcelona: Ed. Médica Panamericana.

Gradin, V. (2011). Major Depression and Schizophrenia: Investigation of Neural Mechanisms using Neuroimaging and Computational Modeling of Brain Function. Tesis de Doctorado. Universidad de Aberdeen.

Gradin, V., Waiter, G., Kumar, P., Stickle, C., Milders, M., Matthews, K., Reid, I. Hall, J. & Steele, D. (2012). Abnormal Neural Responses to Social Exclusion in Schizophrenia. *PLoS ONE* 7(8): e42608. doi:10.1371/journal.pone.0042608

Gregg, L., Barrowclough, C. & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review*; 494-510.

Green, A., Tohen, M., Hamer, R., Strakowski, S., Lieberman, J., Glick, I. & Clark, W. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*; 66 (2-3):125-135

Griffiths R., Johnson, M., Carducci, M., Umbricht, A., Richards, W., Richards, B., Cosimano, M., Klinedinst, M. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*; 30(12):1181-1197.

Grob, C., Danforth, A., Chopra, G., Hagerty, M., McKay, C., Halberstadt, A. & Greer, G. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry*; 68(1):71–78.

Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia, (2002). La funcionalidad como objetivo en el tratamiento de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr*; 30 (5):312-325.

Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*; 78:1-39

Guerri, C. (2012). Bioquímica de las adicciones.

Gupta, S., Rajaprabhakaran, P., Arndt, S., Flaum, M. & Andreasen, N. (1995). Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 16:189-197.

Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olié, J., Løo, H., Poirier, M. & Krebs, M. (2001). Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research*; 102:65–72.

Hollander, E., Nunes, E., DeCaria, C., Quitkin, F., Cooper, T., Wager, S. & Klein, D. (1990). Dopaminergic sensitivity and cocaine abuse: Response to apomorphine. *Psychiatry Research*; 33(2):161-169.

Hunt, G., Large, M., Cleary, M., Man XiogLai, H. & Saunders, J. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*; 191:234-258.

Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). *Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. Neurotherapeutics*, 14(3), 734–740. doi:10.1007/s13311-017-0542-y

Jovanovski, Erb & Zakzanis, (2005). Neurocognitive Deficits in Cocaine Users: A Quantitative Review of the Evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; 27(2):189-204.

Joyal, C., Putkonen, A., Mancini-Marie, A., Hodgins, S., Kononen, M., Boulay, L., Pihlajamaki, M., Soininen, H., Stip, E., Tiihonen, J. & Aronen, H. (2007). Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: A functional magnetic resonance imaging study". *ELSEVIER - Schizophrenia Research*, (91), pp. 97 - 102.

Joyal, C., Halle, P., Lapierre, D., Hodgins, S. (2003). Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 63:297–299.

Junta Nacional de Drogas (2014). Sexta Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Hogares. Montevideo: Junta Nacional de Drogas. Recuperado de: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/VI_encuesta_hogares_2014_sintesis.pdf

Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*; 160:13-23.

Kavanagh, D., McGrath, J. & Saunders, J. (2002). Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs*; 62(5):743-755.

Kelley, M., Gilbertson, M., Mouton, A. & van Kammen, D. (1992). Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *American Journal of Psychiatry*; 149:1543-1548.

Khantzian, E. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*; 142(11):1259–1264.

Krueger, R. & Deyoung, C. (2016). The RDoC initiative and the structure of psychopathology. *Psychophysiology*; 53:351–354.

Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutsmedl, K. & Leucht, S. (2018). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotic in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105>

Kwapil, T. R. (1996). A longitudinal study of drug and alcohol use by psychosis-prone and impulsive-nonconforming individuals. *Journal of Abnormal Psychology*; 105(1):114-123.

Lezak, M. (1982). The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*; 17:281-297.

Lizosoain, I., Moro, M. & Lorenzo, P. (2001). “Cocaína: aspectos farmacológicos”. En: Pascual, Torres & Calafat, (2001). Monografía Cocaína. *Adicciones*; 12(3).

- Lorenzo, P., Leza, C. (2000). Utilidad terapéutica del Cannabis y derivados. *Adicciones*. 12:149-168.
12. Recuperado de: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/678>>.
- Lysaker, P., Bell, M., Beam-Goulet, M. & Milstein, R. (1994). Relationship of Positive and Negative Symptoms to Cocaine Abuse in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*; 182 (2):109-112.
- Mamo, D., Graff, A., Mizrahi, R., Shammi, C., Romeyer, F. & Ph.D. Shitij Kapur, M. (2007). Differential Effects of Aripiprazole on D₂, 5-HT₂, and 5-HT_{1A} Receptor Occupancy in Patients With Schizophrenia: A Triple Tracer PET Study. *The American Journal of Psychiatry*; 164:1411–1417.
- McCleery, A., Addington, J. & Addington, D. (2006). Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophrenia Research*; 88:187-191.
- Merriam, A., Kay, S., Opler, L., Kushner, S. & van Praag, H. (1990). Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia. *Biological Psychiatry*; 28:181-192.
- Minkowsky, E. (2000). La Esquizofrenia: psicopatología de los esquizoides y los esquizofrénicos, México D.F., México, Fondo de Cultura Económica.
- Mueser, K., Drake, R., & Wallach, M. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*; 23(6):717–34.
- Negrete, J. (2003). Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*; 48(1):14–21.
- Nixon, S., Hallford, G. & Tivis, R. (1996). Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients. *Psychiatry Research*; 64:35-45.
- Pardo, V. (2007). Esquizofrenia. Impacto del no tratamiento en la evolución y su vinculación con las intervenciones terapéuticas tempranas. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*; 71 (1):83-98.
- Pascual, P. (2001). "Aproximación histórica a la cocaína. De la coca a la cocaína". En: Pascual, Torres & Calafat, (2001) Monografía Cocaína. *Adicciones*; 12(3).
- Peer, J. Bennett, M. & Bellack, A. (2009). Neurocognitive Characteristics of Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, (197).

- Pencer, A. & Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*; 28: 48–54.
- Pezzani, G. (2017). Estudio descriptivo de pacientes con reingreso múltiple anual en el Hospital Vilardebó (2013-2014). *Revista de Psiquiatría del Uruguay*; 81(1):30-42.
- Potvin, S., Briand, C., Pruteau, A., Bouchard, R., Lipp, O., Lalonde, P. & Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *ELSEVIER*, (59), pp. 38-42
- Potvin, S. Pampoulova, T., Lipp, O., Bentaleb, L., , P. & Stip, E. (2008). Working memory and depressive symptoms in patients with schizophrenia and substance use disorders. *Psychology Press*, (4), pp. 357-366
- Potvin, S. (2009). Neuroimaging Studies of Substance Abuse in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*; 5:250-260.
- Regier, D., Farmer M., Rae D., Rae, D., Locke, B., Keith, S., MD; Lewis L. Judd, L. & Frederick K. Goodwin, F. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*; 264: 2511–2518.
- Ringen, P., Melle, I., Birkenaes, A., Engh, A., Faerden, A., Vaskinn, A., Friis, S., Opjordsmoen, S. & Andreassen, O. (2008). The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Blackwell Munksgaard*, (118), pp. 297-304)
- Rodríguez-Jiménez, R., Aragues, M., Jiménez-Arriero, M., Ponce, G., Martínez, I., Hoenicka, J., Rubio, G. & Palomo, T. (2007). Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Male Schizophrenic Patients: Influence of Dual Diagnosis. *Psychopathology*, (41), pp. 58-64
- Rodríguez-Jiménez, R., Bagney, A., Martínez-Gras, I., Ponce, G., Sanchez-Morla, E., Aragues, M., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M., Santos, J., Palomo, T. & Psychosis and Addictions Research Group, (2010). Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history *EL SEVIER - Schizophrenia Research*, (118), pp. 34-40
- Rus-Calafell, M. & Lemos-Giráldez, S. (2014). Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Revista Iberoamericana de Psicología*; 89-93
- Sayers, S. Campbell, C., Kondrich, J., Mann, S., Cornish, J., O'Brien, C. & Caroff, S. (2005). Cocaine Abuse in Schizophrenic Patients Treated With Olanzapine Versus Haloperidol. *The Journal of Nervous and Mental Disease*;193 (6): 379–386.

Schütz, C. (2012). DSM V, RDoC and Diagnostic Approaches in Addiction Research and Therapy. *Journal of Addicton Research and Therapy*; 3:2.

Serper, M., Bergman, A., Copersino, M., Chou, J., Richarme, D. & Cancro, R. (2000). Learning and memory impairment in cocaine-dependent and comorbid schizophrenic patients. *Psychiatry Research*; 93(1):21-32.

Sevy, S., Kay, S. R., Opler, L. A., & Van Praag, H. M. (1990). Significance of cocaine history in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*: 178(10), 642-648.

Smelson DA, Losonczy MF, Kilker C, et al. (2002) An analysis of cue reactivity among persons with and without schizophrenia who are addicted to cocaine. *Psychiatric Services*; 53:1612–6.

Smelson, D., Ziedonis D., Losonczy, M., Williams, J. & Kaune, M. (2003) A double-blind study comparing olanzapine to haloperidol for reducing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Schizophrenia Research*; 60:303.

Smelson, D., Ziedonis, D., Williams, J., Losonczy, M., Williams, J., Steinberg, M. & Kaune, M. (2006). The Efficacy of Olanzapine for Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 26 (1):9–12.

Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R. & White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia Research*; 75:135-137.

Swartz, M., Wagner, R., Swanson, J., Stroup, S., McEvoy, J., Reimherr, F., Miller, D., McGee, M., Khan, A., Canive, J., Davis, J., Hsiao, J. & Lieberman, J. (2008). The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. *Schizophrenia Research*; 100; 39-52

Thoma, P., Wiebel, B. & Daum, I. (2007). Response Inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance disorder. *ELSEVIER*, (92), pp. 168-180

Thoma, P. & Daum, I. (2008). Working memory and multi-tasking in paranoid schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Addiction - RESEARCH REPORT* - (103), pp. 774-786

Thoma, P. & Daum, I. (2013). Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 67:367-383.

Tirapu-Ustárróz, J. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (1). *Rev Neurol*; 46 (11):684-692.

Tirapu-Ustárróz, J. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (2). *Rev Neurol*; 46 (12):742-750.

Tomassini, A. (2017). Diagnóstico, tratamiento y derivación de patología psiquiátrica asociada al consumo de drogas. Tesis de Maestría. Recuperado de: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/9899/1/Tomassini%2c%20Aldo.pdf>

van Os, J., and Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*; 374:635-645.

Vergara-Moragues, E. Mestre-Pintó, J., Araos Gómez, P., Rodríguez-Fonseca, F., Torrens, M. & González-Saiz, F. (2016). Can symptoms help in differential diagnosis between substance-induced vs independent psychosis in adults with a lifetime diagnosis of cocaine use disorder?. *ELSEVIER - Psychiatry Research*, (242), pp. 94-100

Wojtalik, J. & Barch, D. (2014). An fMRI study of the influence of a history of substance abuse on working memory-related brain activation in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, (5).

Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D'Amelio, R., Falkai, P. & Caspari, D. (2007). Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, (257), pp. 203-210.X

Zhornitsky, S., Aubin, G., Desfossés, J., Rizkallah, E., Pampoulova, T., Lipp, O., Chiasson, J., Stip, E. & Potvin, S. (2013). Predictors of Community Functioning in Schizophrenia and Substance Use Disorder Patients. *Community Mental Health*, (49), pp. 317-322

Ziedonis, D., Smelson, D., Rosenthal, R., Batki, S., Green, A., Henry, R., Weiss, R. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *Journal of psychiatric practice*; 11(5):315–339.