

Trabajo final de máster

Máster universitario en psicología general sanitaria

Comorbilidad entre adicción y los trastornos mentales.



Tutora: Marta Asunta Miquel Salgado-Araujo

Autora: Julia Fernández Geijo/ DNI: 71459811F

Índice:

1. Resumen y palabras clave	3 – 4
2. Introducción	4 - 16
2.1. Definición de la conducta adictiva	4 - 7
2.2. Modelo integral de la adicción	7 - 11
2.3. Comorbilidad y patología dual	11 - 15
2.3.1. Prevalencia de la patología dual	15 - 16
3. Metodología	17 - 18
4. Discusión	19 - 36
4.1. Susceptibilidad genética como base de la comorbilidad	19 - 20
4.2. Neuropsicología de la comorbilidad	20 - 25
4.3. Adicciones y trastornos del estado de ánimo	25 - 28
4.3. Adicciones y trastornos de ansiedad	28 - 29
4.4. Adicciones y trastornos psicóticos	29 - 34
4.5. Adicciones y TDAH	35 - 36
5. Conclusiones	37 - 38
6. Bibliografía	39 - 42

1. Resumen y palabras clave

La patología dual es el término de elección para referirnos a la coocurrencia en el mismo individuo de un trastorno por abuso de drogas y otro trastorno mental implicando que ambos trastornos pueden ocurrir simultáneamente, o de forma secuenciada en la vida de un individuo. Esta relación implica necesariamente una interacción entre ambos, que podría reflejar factores cerebrales comunes.

Actualmente se han encontrado varias estructuras cerebrales que parecen formar un circuito implicado tanto en la adicción, como en otros trastornos mentales y que conformarían los fenotipos neurocognitivos de compulsión e impulsividad implicados en estos trastornos. Estas estructuras serían el área tegmental ventral, zonas del cuerpo estriado, corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo. Recientemente se está incluyendo también el cerebelo.

Estos endofenotipos de fisiopatología prefrontal-cerebelosa reflejan vulnerabilidad subyacente tanto para trastornos en los que estos sean síntomas clave (TDAH, trastornos de personalidad), como para otros donde no lo son (Depresión, esquizofrenia o ansiedad).

Palabras clave: “Adicción”, “trastorno mental”, “comorbilidad”, “depresión”, “Ansiedad”, “Esquizofrenia”, “TDAH”

Abstract:

Dual Pathology is the term used to refer to the concurrence of a drug abuse disorder and another disorder on the same individual, meaning rather that both disorders may occur simultaneously or sequentially, along the individual's lifespan. This relationship necessarily implies that there is an actual interaction within both, that might show common brain traits.

Currently, several brain structures have been found apparently forming a brain path that is engaged both in addiction disorders as well as in others that would set the neurocognitive phenotypes of compulsion and impulsivity involved in these disorders. These structures would be the ventral tegmental area, some striatum areas, prefrontal cortex, amygdala, the hippocampus. Recently, the cerebellum is being included.

These prefrontal - cerebellum physio pathology endophenotypes - reflect an underlying vulnerability, both for disorders in which these are key symptoms (ADHD, personality disorders), as well as for others in which these are not (depression, schizophrenia or anxiety).

Keywords: “Addiction”, “mental disorder”, “comorbidity”, “depression”, “anxiety”, “Schizophrenia”, “ADHD”

2. Introducción

En la actualidad, el consumo de drogas en Europa abarca un número más amplio de sustancias que en el pasado. Ser policonsumidor es frecuente actualmente, y las pautas individuales de consumo varían desde el consumo habitual hasta la dependencia. El cannabis es la droga más consumida actualmente en todos los grupos de edad, siendo su prevalencia cinco veces mayor, aproximadamente, al resto de sustancias. Al cannabis le siguen la cocaína, el MDMA, las anfetaminas y los opioides (Informe europeo sobre drogas, 2019).

En el último año, el consumo de drogas se concentra principalmente en los adultos jóvenes. Se estima que 19,1 millones de adultos jóvenes (de 15 a 34 años) han consumido drogas en el último año (16 %). Además el consumo de drogas resulta más elevado entre hombres (20%) que entre mujeres (11%), teniendo más auge estas diferencias cuando las pautas de consumo son más intensas y regulares. Estos datos constituyen una buena indicación del consumo reciente (Informe europeo sobre drogas, 2019).

2.1. Definición de la conducta adictiva

La definición de adicción y la forma de entender la conducta adictiva han ido cambiando a lo largo del tiempo, pudiendo encontrar numerosas definiciones que se superponen parcialmente. Esto sucede porque nos encontramos ante un constructo multifacético socialmente definido, en lugar de una entidad física con límites claros (West, 2013).

En el pasado, se entendía la adicción como un fracaso moral en la fuerza de voluntad. Benjamín Rush, a finales de siglo XVIII mantenía que la adicción era una “enfermedad de la voluntad”. En esta época, los adictos eran vistos en esta época como débiles morales.

Una de las primeras definiciones de conducta adictiva que podemos encontrar, fue propuesta por Pormeleau y Pormeleau en 1987 definiendo la conducta adictiva como el consumo repetido y abusivo de una sustancia (heroína, cocaína, alcohol, etc) y/o la implicación compulsiva en la realización de una conducta determinada.

En 1989 Gossop propone cuatro aspectos fundamentales en la conducta adictiva:

- Fuerte deseo o sentimiento de impulsión para llevar a cabo la conducta, especialmente cuando esta es improbable
- Capacidad deteriorada para controlar la conducta (comienzo o mantenimiento) o controlar el nivel en que la conducta ocurre
- Malestar o angustia emocional cuando la conducta es impedida o abandonada
- Persistir con la conducta a pesar de la clara evidencia de que es quien produce los problemas

Una droga es toda sustancia que introducida en el organismo vivo puede modificar una o más de las disfunciones de este (Kramer y Cameron, O.M.S., 1975).

En 1992 Nahas y Trouvé indican que las drogas:

- Inducen un efecto de placer y recompensa
- Producen una alteración reversible del cerebro (neurotoxicidad)
- Tras su consumo repetido se produce la tolerancia
- Tras un consumo prolongado de la sustancia seguido de un cese brusco produce el síndrome de abstinencia
- Todas poseen la propiedad farmacológica de actuar como refuerzo positivo

West, en 2013, define la adicción como una poderosa motivación repetida a participar en un comportamiento intencional, sin valor de supervivencia, adquirida mediante la participación en ese comportamiento, con un importante potencial de daño involuntario.

A diferencia de otras definiciones existentes, esta no menciona el conflicto, el deterioro de control, la necesidad, los síntomas de abstinencia, el deseo, ni otros mecanismos putativos. Esto se debe a que, según este autor, la definición debe intentar no prejuzgar los mecanismos subyacentes, pues la evidencia indica que estos no son características necesarias de la adicción, aunque se observan con regularidad y necesitan tenerse en cuenta en cualquier teoría integral.

En 2017 Zou et al., definen la adicción como un trastorno neuropsicológico, caracterizado por un deseo recurrente de seguir consumiendo el fármaco a pesar de las consecuencias perjudiciales. Asocian este comportamiento de búsqueda de drogas con

el deseo y la pérdida de control. Asumen que la adicción es causada por las conductas de abuso de drogas y generalmente necesita de la exposición repetida a ellas.

Szerman et al. en 2018, entienden esta como el fenotipo correspondiente a la etapa más grave del trastorno por uso de sustancias, en el que hay una pérdida importante de auto-control, como se indica por el consumo compulsivo de drogas, a pesar del deseo de dejar de consumir.

Señalan también la importancia de diferenciar esta del trastorno por uso de sustancias, descrito en el DSM 5 la utilización recurrente de alcohol, tabaco o drogas ilegales que causa clínica y funcionalmente deterioro significativo, tales como problemas de salud, discapacidad y no cumplir con las responsabilidades principales en el trabajo, la escuela o la familia. Dependiendo del nivel de gravedad, este trastorno se clasifica en leve, moderado o grave.

2.2. Modelo integral de la adicción

West, en 2013, habla sobre la creación de un modelo integral de la adicción, que podría tener lugar incluyendo y vinculando entre sí, todos los conceptos relevantes, de forma que concuerde con la evidencia y ofrezca una explicación coherente que pueda utilizarse para el desarrollo de intervenciones efectivas.

Se sabe que la adicción implica conducta, por lo que esta debería estar en el centro de cualquier modelo. Las causas de la conducta tienen lugar en la interacción entre el individuo y su entorno.

Si hablamos del individuo, debemos diferenciar entre 2 características que influyen a la hora de actuar de una manera determinada en un conjunto de circunstancias: La capacidad y la motivación.

Por otro lado, los factores encontrados fuera del individuo que limitan o promueven el comportamiento serían las oportunidades.

Estos 3 factores (capacidad, motivación y oportunidad) conformarían el sistema COM-B, que nos permite analizar los comportamientos (Michie et al., 2011) (West, 2013).

Respecto a las adicciones, podemos entender entonces que aunque una fuerte motivación sea central en el problema, las contribuciones de los factores “capacidad” y “oportunidad” pueden variar entre personas y entre circunstancias.

La capacidad y la motivación (factores intra-individuales) interaccionan para dar lugar a la conducta. La capacidad establece los límites de lo que somos capaces de hacer. La motivación por su parte, determina lo que hacemos y como lo hacemos, dentro de los límites de la capacidad.

Todas las teorías pueden ser consideradas como la caracterización de los individuos en términos de disposiciones para reaccionar de manera particular, mental o físicamente, a los estímulos o circunstancias particulares. Estas disposiciones pueden ser a corto o largo plazo.

La vulnerabilidad a la adicción, puede ser considerada entonces como el resultado de una serie de disposiciones a largo plazo (rasgos) y a corto plazo (estados).

La teoría de la motivación PRIME fue desarrollada por West en 2006; Y su objetivo fue proporcionar una base desde la cual desarrollar intervenciones para cambiar el comportamiento.

En un modelo general de la teoría PRIME, se entiende el comportamiento en términos de cinco niveles que interactúan en el sistema de motivación:

1. Planes conscientes
2. Respuestas
3. Evaluaciones
4. Motivos o deseos
5. Impulsos y contraimpulsos

Este modelo reconoce también la importancia de diferenciar entre procesos automáticos y reflexivos.

La proposición más importante dentro de la teoría PRIME es que el más fuerte de los deseos y necesidades momentáneas determinan el comportamiento, y que los planes y evaluaciones son una fuente importante de deseos y necesidades.

El modelo postula que las diferencias individuales en la vulnerabilidad a la adicción pueden surgir de cualquiera de una serie de disposiciones, como pueden ser las siguientes:

- ✓ Formación y promulgación del plan deteriorada:

- a. Deterioro en la capacidad de formar planes coherentes
- b. Conectividad deteriorada entre los planes y las estructuras de motivación de nivel inferior
- ✓ Evaluaciones de inadaptación
 - a. No conciencia de la nocividad de la adicción, baja autoestima o aceptación de costumbres sociales
 - b. Creencias que promueven activamente la conducta adictiva como las relativas a las autolesiones o a los beneficios de la adicción
- ✓ Motivos de inadaptación
 - a. Predisposición a estados emocionales negativos que se alivian con la adicción
 - b. Baja capacidad para formar imágenes de las creencias necesarias para activar los deseos de evitar la conducta adictiva. Lleva a descuento temporal entre otros fenómenos.
 - c. Aumento de la sensibilidad a la propensión de la conducta adictiva
 - d. Aumento de la sensibilidad a la propensión de la conducta adictiva para generar los síntomas de abstinencia
 - e. Aumento de la sensibilidad al efecto placentero de la conducta adictiva o propensión a que sea sensibilizada
- ✓ Desadaptación en la formación y control de los impulsos
 - a. Mayor sensibilidad en la generación de impulsos asociados a la conducta adictiva
 - b. Capacidad de reducir los impulsos inhibida

Esta teoría reconoce que hay muchos procesos elementales que conducen a cambios en las disposiciones:

1. Automáticos:
 - a. Maduración: Cambios asociados al envejecimiento
 - b. Habitación: Disminución de la respuesta por exposición
 - c. Sensibilización: Aumento de la respuesta por exposición
 - d. Química de la lesión: Respuestas farmacológicas
 - e. Física de la lesión: Lesiones cerebrales
 - f. Aprendizaje asociativo: Condicionamiento clásico y operante
 - g. Imitación: Copia directa

- h. Percepción. Adquisición de información por los sentidos
 - i. Identificación: Formación de la identidad propia a partir de las percepciones de los demás
 - j. Consistencia disposicional: Generación de ideas y motivos de otros similares
 - k. Evitación de la disonancia: Negar o bloquear pensamientos incómodos
 - l. Objetivación: Evaluaciones de gustos y disgustos
2. Reflexivo:
- a. Asimilación: Adquisición de información a través de la comunicación
 - b. Inferencia: Deducir e inducir
 - c. Análisis: Cálculo formal o informal

La observación de que el desarrollo y la recuperación de las conductas adictivas, no es lineal y puede seguir muchos caminos diferentes, se engloba en la teoría PRIME por el reconocimiento de que los procesos de cambio no siguen un curso lineal.

En las adicciones, estas disposiciones se espera que interactúen entre sí y con los elementos del sistema COM-B para crear un patrón de comportamiento que se intensifica durante un período de meses o años y luego se estabiliza. Conseguir un cambio en este patrón de comportamiento requiere cambios estructurales en las disposiciones, las oportunidades o ambas.

Entender el comportamiento puede implicar la identificación de las capacidades, oportunidades y motivaciones que lo sustentan, y cómo éstas interactúan. La comprensión de las conductas adictivas requeriría entonces la consideración de todos estos aspectos.

La adicción implica generalmente poderosos deseos y necesidades que surgen en los momentos críticos, y que socavan o abruma los planes y el comportamiento de conservación de la salud.

La reducción del comportamiento adictivo implica la reducción de la exposición a los factores ambientales e internos que generan deseos a participar en el comportamiento adictivo, reforzando deseos compensatorios y la maximización de la eficiencia del proceso de formulación de planes y cómo los planes vienen para generar deseos (West, 2013).

La importancia de la relación entre las adicciones y los trastornos mentales se relaciona con su alta prevalencia, su gravedad clínica y social, su difícil gestión y su relación con malos resultados para los afectados.

2.3. Comorbilidad y patología dual

Las personas que muestran un trastorno comórbido al abuso de sustancias, presentan más ingresos en urgencias, más tasas de hospitalizaciones psiquiátricas y mayor índice de suicidios que los sujetos sin trastorno mental comórbido. También presentan más comportamientos de riesgo, que pueden conducir a trastornos psicosociales como el desempleo y la falta de vivienda, y un comportamiento violento o criminal aumentado. Además el tratamiento óptimo es difícil y costoso, y se ha demostrado el mal pronóstico de estos pacientes (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

Por todo esto, constituyen una gran carga en los sistemas de salud y legales, acarreando altos costos para la sociedad y conduciendo a desafíos tanto para los médicos como para las autoridades (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015). El centro Europeo de drogas y adicciones en 2016 habla de comorbilidad de uso de sustancias y los trastornos de salud mental, como la co-ocurrencia de un trastorno de uso de sustancias y otro trastorno de salud mental en el mismo individuo (EMCDDA, 2016).

La EMCDDA ha definido comorbilidad, en el contexto de los usuarios de drogas, como una coexistencia temporal de dos o más trastornos psiquiátricos tal como se define por la Clasificación Internacional de Enfermedades, uno de los cuales es el uso de sustancias problemáticas (EMCDDA, 2004). Es importante tener en cuenta que el uso del término “comorbilidad psiquiátrica” para indicar la concomitancia de dos o más trastornos mentales podría ser incorrecta debido a que en la mayoría de los casos no está claro si los diagnósticos comorbidos en realidad reflejan la presencia de entidades clínicas distintas, o se refieren a múltiples manifestaciones de una única entidad clínica (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la patología dual como “la co-ocurrencia en el mismo individuo de un trastorno por uso de sustancias psicoactivas y de un trastorno psiquiátrico (OMS, 2010).

El instituto nacional sobre abuso de drogas en 2019, define comorbilidad como la coexistencia en la misma persona de dos o más trastornos o enfermedades, pudiendo ocurrir al mismo tiempo o una después de la otra. Además implica una interacción entre ambas enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Este término implica que ambos trastornos pueden ocurrir simultáneamente, o de forma secuenciada en la vida de un individuo. Esta relación implica necesariamente una interacción entre ambos, que podría reflejar factores cerebrales comunes. También implica la interacción entre dos condiciones psicopatológicas diferentes, que puede implicar dominios genéticos, neurobiológicos, de neurodesarrollo, sociales, étnicos, ambientales y/o culturales; y en la cual se ven afectados tanto el curso como el pronóstico de ambos trastornos (Szerman et al. 2018).

El centro Europeo de drogas y adicciones en 2016 afirman la complejidad de la relación entre adicciones y trastornos mentales, y la complejidad de establecer una vía clara de relación proponiendo cuatro hipótesis etiológicas y neurobiológicas no exclusivas:

1. El trastorno de uso de sustancias y el de salud mental pueden representar condiciones independientes:

En este caso la combinación puede producirse a través de azar, o como consecuencia de los mismos factores predisponentes (estrés, personalidad, genética...) que afectan al riesgo de muchas enfermedades.

Esto quiere decir que trastornos por uso de sustancias y otros trastornos mentales representarían diferentes expresiones sintomáticas de las mismas anomalías neurobiológicas preexistentes (Brady y Sinha, 2005).

Se ha demostrado el papel clave de los factores biológicos y genéticos y epigenéticos en la vulnerabilidad de un individuo para estos trastornos.

Todas las sustancias psicoactivas, corresponden con algún sistema endógeno como puede ser el opioide o el dopaminérgico. Se postula entonces que una deficiencia hereditaria o adquirida en estos circuitos y sistemas neurobiológicos puede explicar el trastorno adictivo como el psiquiátrico.

Se entendería entonces la adicción como una compulsiva pérdida de control, a veces hasta incontrolable de búsqueda y uso de la sustancia a pesar de las consecuencias devastadoras. Se trataría de un trastorno de comportamiento producido en un fenotipo vulnerable (Swendsen y Le Moal, 2011).

2. El trastorno psiquiátrico es un factor de riesgo para el consumo de drogas y el desarrollo de un trastorno de abuso de sustancias comórbido.

En esta perspectiva entraría la hipótesis de la automedicación que entiende que el trastorno por uso de sustancias se desarrolla como resultado de los intentos del paciente para hacer frente a los problemas asociados a su trastorno mental

3. El trastorno de uso de sustancia podría desencadenar el desarrollo de un trastorno psiquiátrico

Este es probablemente el mecanismo subyacente a la asociación entre consumo de cannabis y esquizofrenia

4. El trastorno psiquiátrico temporal se produce como consecuencia de la intoxicación con, o retirada de, un tipo específico de sustancia, también llamado un trastorno inducido por sustancias.

Identificar la comorbilidad psiquiátrica en usuarios de sustancias es complicada debido a que los efectos agudos o crónicos del uso de sustancias, pueden imitar los síntomas de muchos trastornos mentales. Además también es importante el hecho de que las condiciones psiquiátricas son síndromes y no enfermedades. Actualmente es importante distinguir entre: (EMCDDA, 2016)

- Trastornos primarios

- Trastornos inducidos por sustancias

- Efectos esperados de las sustancias: Síntomas de intoxicación o abstinencia que no deben ser diagnosticados como trastorno.

1.3.1. Prevalencia de la patología dual

La prevalencia en Estados Unidos (Epidemiologic Catchment Area Study, ECA) de los trastornos por consumo de sustancias en sujetos con trastorno mental es de casi un 29%, resultando tres veces mayor que la observada en sujetos sin trastorno mental. El diagnóstico más concurrente entre los consumidores americanos es el trastorno de personalidad (entre el 50 y 90%), seguido de los trastornos afectivos y psicóticos.

Los datos de prevalencia en Europa son heterogéneos, aunque puede afirmarse que las tasas de prevalencia de trastorno mental son más altas entre los usuarios de drogas. Aspectos como la metodología empleada y tendencias geográficas y temporales de consumo pueden explicar esta heterogeneidad. Además la prevalencia de comorbilidad es diferente entre trastornos; y entre sustancias específicas utilizadas. (EMCDDA, 2016).

Otros estudios a diferencia del anterior, encuentran que los diagnósticos asociados con mayor frecuencia con el consumo de sustancias son los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad (San, Arranz, y Grupo de Expertos de la Guía de Práctica Clínica de Patología Dual, 2016)/ (Tirado, Farre, Mestre- Pinto y Szerman, 2018).

Resulta especialmente relevante que sólo una minoría de los consumidores de drogas se vuelven adictos, quizás debido a diferencias en vulnerabilidad genética, ambiente y en los factores de desarrollo. (Szerman, et al.2018).

Los factores que aumentan la vulnerabilidad a desarrollar una adicción incluyen la historia familiar, el inicio temprano del consumo de sustancias, entornos socialmente estresantes, y sufrir una enfermedad mental. Además, iniciarse en el consumo de drogas antes de los 14 años, trae consigo una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar un trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida. (Szerman, et al.2018)

La depresión, ha sido el trastorno comórbido encontrado con mayor frecuencia entre los usuarios de drogas, con prevalencias que oscilan entre el 12% y el 80%. Además es más frecuente en las mujeres usuarias de sustancias, que en los hombres. (EMCDDA, 2016)

Los trastornos de ansiedad serían los siguientes con más índice de comorbilidad, especialmente el pánico y el estrés post traumático, con tasas de hasta un 35%. A pesar de esto se considera infradiagnosticado, pues su diagnóstico constituye un reto. (EMCDDA, 2016)

Un trastorno comórbido de consumo de sustancias es también más común en personas con psicosis, especialmente esquizofrenia y trastorno bipolar, que en población general. La comorbilidad entre esquizofrenia y los trastornos por uso de sustancias es también elevada, con tasas entre 30-60%.

Las tasas de comorbilidad con el trastorno bipolar estarían entre el 40-60% y se encontrarían asociadas especialmente a las fases maníacas y depresivas. (EMCDDA, 2016)

Las drogas más frecuentes usadas por los pacientes psicóticos serían el tabaco, el alcohol, el cannabis y la cocaína. (EMCDDA, 2016).

Los trastornos de personalidad también se asocian frecuentemente con el abuso de sustancias, especialmente el trastorno límite (siendo el más frecuente) y el trastorno antisocial. Resulta especialmente relevante que el tratamiento en estos pacientes se ha asociado con una reducción del consumo de sustancias como de los comportamientos criminales (EMCDDA, 2016).

En lo referente al TDAH, se ha encontrado una prevalencia de este, en los usuarios de drogas que buscan tratamiento en un rango del 5 al 33% (EMCDDA, 2016). Se ha encontrado una fuerte evidencia también para la co-ocurrencia entre los trastornos de alimentación y el abuso de sustancias. Además es más alta en personas con bulimia que tienen atracones y conductas de purga.

Los pacientes con patología dual suelen tener generalmente menos ingresos y acuden más a urgencias aunque el cumplimiento del tratamiento resulta peor. También presentan más conductas de riesgo, infecciones, mayores tasas de marginación, inestabilidad familiar y desempleo, además de conductas criminales y violentas (Becoña, 2008).

Por todas estas razones, la detección y el tratamiento adecuado de los trastornos mentales y el uso de sustancias comorbido, es uno de los retos más importantes que se les presentan en los próximos años tanto a los políticos, como a los profesionales que trabajan en el campo de las drogas (EMCDDA, 2016).

Poder ofrecer un tratamiento adecuado a las personas que presentan trastornos concurrentes, es un reto para los servicios de atención existentes. Los temas que complican la intervención son: la evaluación de los clientes, los tipos de tratamientos combinados requeridos, el contexto específico, y la configuración en la que se proporcionan los servicios (EMCDDA, 2016).

La detección precoz y el diagnóstico de los síntomas resultan fundamentales para aumentar la posibilidad de resultados positivos en el tratamiento. A pesar de esto el

diagnóstico de comorbilidad resulta difícil, principalmente por la distinción de las cuatro vías causales o etiológicas comentadas anteriormente (EMCDDA, 2016).

Resulta importante tener en cuenta que la comorbilidad entre trastornos mentales y abuso de sustancias, tiene características diferentes dependiendo de las combinaciones específicas entre ambos trastornos, por lo que el enfoque terapéutico para abordar el diagnóstico dual, ya sea farmacológico, psicológico o ambas cosas, tiene que tener en cuenta las características específicas de ambos trastornos, con el fin de elegir la mejor opción para cada individuo. El manejo óptimo requiere un buen conocimiento de la eficacia, interacciones y efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos y psicológicos (EMCDDA, 2016).

3. Metodología

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han consultado y utilizado publicaciones contenidas en las bases de datos científicas Web of Science, Scopus y PudMed

Las palabras, truncadores y booleanos incluidos en las ecuaciones de búsqueda en las bases de datos científicas fueron: *Addiction* AND *Comorbidity* AND *Mental disorder*

Con esta búsqueda encontramos un total de 511 publicaciones, de las cuales 402 se localizaron en Web of Science, 58 en Scopus y 51 en PudMed

Posteriormente se ha realizado una búsqueda por grupos de palabras, donde las palabras introducidas ha sido del siguiente modo:

-*Addiction* AND *Comorbidity* AND *Depression*, obteniendo un total de 1232 artículos, de los cuales 561 estaban en Web of Science , 85 en Scopus y 586 en PudMed.

-*Addiction* AND *Comorbidity* AND *Psychosis*, obteniendo un total de 946 artículos, 83 en Web of science, 114 en PudMed y 749 en Scopus.

-*Addiction* AND *Comorbidity* AND *Anxiety*, obteniendo un total de 979 , de las cuales 511 estaban en PudMed, 2 en Scopus y en Web of Science 466

-*Addiction* AND *Comorbidity* AND *ADHD* encontrando 626 artículos, 138 en PudMed, 145 en Web of science Y 343 en Scopus.

Se realizó una lectura comprensiva del título y el abstract descartando las publicaciones que no cumplieran los criterios de inclusión, quedando un total de 33 artículos que fueron analizados en profundidad e incluidos en la presente discusión.

También se han consultado para la realización de este trabajo las páginas Web del plan nacional sobre drogas del gobierno de España, y del “European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction”.

Criterios de Exclusión:

1. Que no tratasen la comorbilidad entre adicciones y trastornos mentales
2. Que tratasen de otro tipo de adicciones diferente al de drogas en exclusividad
3. Que fueran de áreas diferentes a la psicología o psiquiatría
4. Que no estén publicados en bases de datos científicas
5. Que fueran publicados antes de 2009

4. Resultados y discusión.

Como hemos mencionado anteriormente, se sabe que la comorbilidad de un trastorno mental en las personas con problemas en el consumo de drogas es común, con diferentes cifras de prevalencias para las diferentes combinaciones entre drogas y trastornos (EMCDDA, 2016).

Poder comprender los trastornos duales, implica aceptar que la adicción es una enfermedad del cerebro. En esta revisión nos centraremos principalmente en la primera de las hipótesis propuestas con anterioridad, de la que se desprende que una deficiencia hereditaria o adquirida en los circuitos y sistemas neurobiológicos puede explicar el trastorno adictivo como el psiquiátrico (Szerman, 2018).

4.1. Susceptibilidad genética como base de la comorbilidad

Sabemos que la susceptibilidad genética a los trastornos por consumo de sustancias se comparte parcialmente entre sustancias y se ha estimado que un 54% es explicado por las variantes aditivas de los factores comunes (Gurriarán, et al. 2019). Pero aunque existe evidencia de comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y el consumo de sustancias, el grado en que los factores genéticos comunes contribuyen a su co-ocurrencia sigue estando poco estudiado (Carey et al., 2016).

El grupo del consorcio de genómica de psiquiatría en 2013 (CROSS) con un análisis de PGC identificó polimorfismos comunes de nucleótido único (SNPs) que influyen conjuntamente en la responsabilidad de 5 trastornos mentales: Déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y esquizofrenia (Lee, et al. 2013).

Wetherill et al., en el estudio colaborativo sobre genética del alcoholismo en una muestra COGA, en 2014, hablan de una heredabilidad de aproximadamente el 50% para cualquier sustancia, aunque con gran variación entre sustancias, aumentando hasta el 70% en el caso de la dependencia a la cocaína. Ellos consideran en su estudio el alcohol, cannabis, cocaína y opiáceos. En el estudio de adicción “la genética y el medio ambiente” (SAGE), que basa el diagnóstico de dependencia de drogas en los criterios del DSM-IV, encuentra que los efectos comunes de las puntuaciones de riesgo poligenético explican una proporción considerable de la heredabilidad de los trastornos

por consumo de sustancias. Se sabe que el tamaño de la muestra afecta en gran medida al poder discriminativo de los resultados. Reginson et al, en 2018 ponen de manifiesto la relevancia del contexto social en la asociación de las puntuaciones de riesgo poligenético en la esquizofrenia (Gurriarán, et al.2019).

Carey et al., 2016 buscaron la asociación entre las puntuaciones de riesgo poligenético para cinco trastornos mentales, en diferentes niveles de uso de las cinco sustancias analizadas en las muestras del SAGE, (estudio de adicción “la genética y el medio ambiente”), encontrando asociaciones positivas entre trastorno depresivo mayor y dependencia a la cocaína grave y esquizofrenia y grave adicción al cannabis y la cocaína. Este estudio intenta comprobar las asociaciones poligenéticas de riesgo para los trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias (desde el uso hasta la dependencia severa) de 2573 participantes en el estudio de adicciones “Genética y medio ambiente”. Se analizaron 6 sustancias: alcohol, cannabis, cocaína, nicotina y participación opioide, y su asociación con cada uno de estos cinco trastornos: TDAH, Trastorno de espectro autistas, trastorno bipolar, y la esquizofrenia. Los resultados muestran el mantenimiento de las siguientes asociaciones que sugieren que la covarianza compartida de la variación genética común contribuye a la comorbilidad entre abuso de sustancias y trastorno mental: Trastorno depresivo mayor y consumo no problemático de cannabis; TDM y dependencia grave a la cocaína; Esquizofrenia y tanto uso no problemático de cannabis como dependencia severa; y grave dependencia la cocaína. Este estudio es consistente con otros análisis transversales previamente publicados como el consorcio de genómica psiquiátrica en 2013, aunque el tamaño del efecto no resulta lo suficientemente grande para ser informativo a nivel individual, apoya hipótesis anteriormente propuestas que afirman la correlación entre trastornos psiquiátricos y de abuso de sustancias (Carey et al, 2016).

4.2. Neurobiología de la comorbilidad

Existe una fuerte conexión entre la adicción y las funciones cerebrales que afectan a la capacidad de sentir placer y a la motivación. Desde esta perspectiva, la adicción se caracteriza por un deseo compulsivo de búsqueda y uso de drogas a pesar de las consecuencias perjudiciales. Las funciones ejecutivas están involucradas en estos comportamientos de búsqueda de drogas. Las regiones neurales que juegan el papel más importante en las adicciones serian la corteza

prefrontal ventromedial, la amígdala, el cuerpo estriado, la corteza cingulada anterior y la corteza somatosensorial (Szerman, 2018).

Estas áreas cerebrales comunes implicadas en las adicciones, también se encuentran implicadas en otros trastornos psicológicos como la depresión, la esquizofrenia, o la ansiedad, que podrían explicar la alta comorbilidad entre estos trastornos (Szerman, 2018).

También resulta importante tener en cuenta, que tanto las adicciones a sustancias como las comportamentales comparten correlato neurobiológico, por lo que las adicciones comportamentales también se caracterizan por anormalidades funcionales y anatómicas en regiones y circuitos corticales y subcorticales. Ambos tipos de adicciones presentan un patrón de afectación en la toma de decisiones, el equilibrio emocional, y comportamiento voluntario, con una tendencia a la búsqueda de recompensa inmediata. Este patrón también es común en otros trastornos como la obesidad (Szerman, 2018).

Desde una perspectiva neurobiológica, se han propuesto varias teorías para explicar las adicciones, que implican múltiples sistemas del cerebro. Todas las sustancias psicoactivas, se unen a algún sistema endógeno, que están vinculados desde una perspectiva evolutiva, a la supervivencia individual y colectiva de la especie. Desde esta perspectiva, los animales se beneficiarían de un circuito neural que apoya su capacidad de perseguir recompensas naturales (agua, sexo, comida). Estos circuitos son a veces disfuncionales, llevando a diversos tipos de trastornos ante la exposición a señales potentes, que ponen a prueba su neurobiología. Además solo un pequeño porcentaje de personas (10% aprox.) expuestas a sustancias desarrollarían las formas más graves de los trastornos por uso de sustancias (Szerman, 2018).

Recientemente se han diferenciado dos disfunciones neuronales diferentes, que desencadenarían las adicciones al afectar al proceso de toma de decisiones (Szerman, 2018):

La primera implicaría el sistema impulsivo, exagerando la experiencia gratificante de consumo a través de la hiperactividad de la amígdala. La segunda manera implicaría una hipoactividad en la corteza prefrontal, deteriorando el sistema reflexivo. Por otro lado en la red de control cognitivo, durante el control cognitivo y conductual, se ha visto

una atenuación entre la conectividad estructural y funcional de la amígdala, la ínsula, la corteza cingulada anterior rostral y ventromedial, y estructuras de la corteza prefrontal.

Además, se han encontrado varias estructuras cerebrales que parecen formar un circuito implicado en la adicción. Estas estructuras serían el área tegmental ventral, zonas del cuerpo estriado, corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo. Recientemente se está incluyendo también el cerebelo (Miquel et al., 2009; Moulton et al., 2014; Miquel et al., 2016; Miquel et al., 2019).

Resulta importante destacar que la contribución del cerebelo en la adicción a drogas es un campo casi desconocido, aunque recientemente se ha propuesto un modelo que de confirmarse, pondría el cerebelo como objetivo terapéutico para los trastornos impulsivos y compulsivos, entre los que se encuentran las adicciones (Miquel et al., 2019).

Este modelo propone que al inhibir la actividad de la corteza cerebelosa, aumentaría la sintomatología impulsiva y compulsiva. Esto implica que la estimulación de la corteza cerebelosa mejoraría el comportamiento inhibitorio, es decir, la capacidad para inhibir las acciones en curso cuando las condiciones ambientales cambian (Miquel et al., 2019).

La compulsión y la impulsividad han sido descritas como endofenotipos neurocognitivos comunes tanto a la adicción como a otros trastornos mentales como el TOC, TDAH, o los trastornos de la alimentación, de personalidad y del neurodesarrollo. Se cree que estos endofenotipos de fisiopatología prefrontal- cerebelosa reflejan una vulnerabilidad subyacente a estos trastornos psicopatológicos, y ambos implican un fallo en inhibición de respuesta y en el control corticar arriba-abajo. Además estos endofenotipos constituyen mayor gravedad cuando se dan juntos en un mismo individuo. Estas alteraciones prefrontales cerebelosas no resultarían homogéneas, pudiendo afectar a diferentes regiones, lo que podría explicar que estén implicadas en numerosos trastornos en los que la compulsión y la impulsividad no sean los síntomas claves, como puede ser la esquizofrenia, los trastornos depresivos y los trastornos de miedo o ansiedad (Miquel et al., 2019).

La compulsión se caracteriza por un exceso de participación en actividades conductuales y cognitivas a pesar de las consecuencias negativas, se trataría entonces de un comportamiento persistente, inadecuado al contexto, que llevaría al fracaso a la hora

de finalizar acciones. En general implica un fallo en el control cortical arriba-abajo que provoca desinhibición del comportamiento. Los problemas en el comportamiento pueden también ser debidos a un exceso de actividad en los ganglios basales que promueven la repetición del comportamiento automático y estereotipado. Se han propuesto varias dimensiones que subyacen a este constructo, que podrían representar grupos de funciones cerebrales neuroanatómica y neuroquímicamente diferentes de circuitos cortico-subcorticales. Estas dimensiones serían la inflexibilidad cognitiva, la desinhibición motora, mala toma de decisiones, sesgo atencional, problemas en la planificación ejecutiva y sesgo hacia hábitos. En la adicción a drogas, los estímulos relacionados con ellas tienen la capacidad de generar deseo, consumo y búsqueda compulsiva de drogas. Estudios de neuroimagen han demostrado consistentemente activaciones del cerebelo cuando se presentan señales relacionadas con drogas (Miquel et al., 2019; Moulton 2014; Miquel, et al., 2016).

La impulsividad por su parte hablaría de un comportamiento prematuro y mal planificado en relación al contexto. En el contexto de abuso de drogas, puede afectar como factor de vulnerabilidad para la búsqueda de drogas, o puede ser resultado de su ingesta repetida. Además, la disfunción cerebelo se ha propuesto como uno de los factores principales para explicar la comorbilidad entre la adicción a drogas y los trastornos impulsivos (Miquel et al., 2019).

Por todo esto, un déficit heredado o adquirido en los sistemas o circuitos cerebrales, podría explicar tanto las conductas adictivas como la concurrencia de otros síntomas mentales (Szerman, 2018).

No se puede dejar de mencionar la importancia de los factores psicosociales para la comprensión de los trastornos duales. Las experiencias sociales son críticas, promoviendo la iniciación o la experimentación. Un inicio más temprano en el consumo contribuye a los más altos niveles del trastorno por uso de sustancias y a desarrollar otro trastorno mental a lo largo de la vida, además de niveles más bajos de adaptación social. Los factores familiares también juegan un papel importante en el consumo, pudiendo actuar como protectores o facilitadores de la adicción (Szerman, 2018). Por tanto, podemos afirmar que el papel del modulador de los factores ambientales en los procesos cerebrales en los trastornos adictivos es tan grande, que en ausencia de exposición al

fármaco, el fenotipo de la adicción permanecería oculto, incluso con una gran carga genética (Vaughn, 2019).

Los criterios de dominio de investigación (RDoC), han sido diseñados para hacer frente a las limitaciones de los modelos tradicionales de clasificación como el DSM o la CIE, además de integrar los hallazgos procedentes de la neurociencia con la práctica clínica (Yücelet al.2018). El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) recientemente puesto en marcha la iniciativa, que refleja un cambio en los campos de la psiquiatría y la psicología, desarrollando nuevas formas de clasificación de las enfermedades mentales basada en dimensiones cerebro-conducta (Nusslock & Alloy,2017).

Uno de los objetivos de esta metodología, es identificar los mecanismos fisiopatológicos comunes, subyacentes a múltiples trastornos psiquiátricos, además de mecanismos exclusivos de síntomas psicológicos, y que reflejan biomarcadores de riesgo diferenciado para distintos perfiles de síntomas (Nusslock & Alloy,2017).

Desde la perspectiva RDoC un grupo de expertos utilizando la metodología Delphi, consensuaron 7 dimensiones primarias implicadas en la conducta adictiva: valoración de la recompensa, esperanza o predicción de la recompensa, selección de acción basada en la toma de decisiones, aprendizaje de recompensas, hábitos y selección o inhibición de respuesta.

Compulsividad, definida como dificultad para abstenerse a la búsqueda y el consumo de drogas no constituye un constructo principal en el RDoC, pero existe innumerable evidencia de su papel central en la adicción. Actualmente se está realizando una reestructuración de constructo valencia positiva, con el fin de poder incorporar los cinco constructos del sistema además de la compulsividad y la inhibición de respuesta a la investigación y programas clínicos en adicciones (Yücel et al. 2019).

Desde los institutos nacionales de criterios de dominio de la investigación en salud mental en estados unidos (RDoC) se observan déficits que resultan comunes tanto a los trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad. Estos déficits se encuentran en los siguientes sistemas (Nusslock & Alloy, 2017) (Destoop, Morrens, Coppens & Dom, 2019):

1. Sistemas de valencia negativa: procesos relacionados con amenazas
2. Sistemas reguladores del arousal: control ejecutivo
3. Memoria de trabajo: sistemas cognitivos

Existe evidencia de que una gran proporción del riesgo genético para los trastornos por uso de sustancias implica predisposición a la adicción en general, y algunos datos han demostrado una predisposición genética general para psicopatología que predice la participación general de sustancias. Por este motivo importante saber si el riesgo genético es o no específico de la sustancia (Andersen, et al. 2017).

4.3. Adicción y trastornos del estado de ánimo

El consumo de sustancias y la adicción son altamente comorbidos con los trastornos del estado de ánimo y a menudo tienen consecuencias destructivas para la vida de las personas (Nusslock & Alloy, 2017). Son los trastornos asociados con mayor frecuencia con el consumo de sustancias (TUS) (San, Arranz, y Grupo de Expertos de la Guía de Práctica Clínica de Patología Dual, 2016)/ (Tirado, Farre, Mestre- Pinto y Szerman, 2018).

Desde hace más de 100 años se ha estado estudiando la relación entre el trastorno depresivo mayor y el consumo de sustancias, más concretamente de la dependencia alcohólica (AD) (Andersen et al. 2017).

Bleuler y Brill acuñaron el término "melancolía alcohólica", caracterizada por breves períodos de depresión después de los atracones de alcohol, lo que podría precipitar un intento de suicidio. Investigaciones posteriores han documentado la asociación entre el estado de ánimo depresivo y el consumo y la abstinencia de alcohol. (Andersen et al., 2017).

Según los estudios de prevalencia, la asociación depresión- TUS, oscila entre el 12% y el 80%. (Tirado, Farre, Mestre- Pinto y Szerman, 2018). Esto es debido, según algunos autores como Torres y Ross (2015), a varios factores entre los que destacan: La sustancia principal de consumo, si el estudio se ha realizado en muestra general o clínica, y aspectos metodológicos como los criterios o instrumentos diagnósticos utilizados. Además esta asociación es más elevada para el consumo de drogas ilegales

y para los trastornos de dependencia que para los de abuso. (Tirado, Farre, Mestre-Pinto y Szerman, 2018).

Se ha podido observar que el comienzo de la depresión es diferente en función de la sustancia consumida. En el caso de los TUS por cocaína, opiáceos o en policonsumidores, el episodio de depresión mayor suele aparecer de forma independiente al consumo. Sin embargo, en el consumo de alcohol hay una mayor prevalencia de depresión inducida. Además, ambos tipos de depresión pueden darse en el mismo paciente. (Tirado, Farre, Mestre-Pinto y Szerman, 2018).

Resultan necesarios indicadores clínicos como los que presentaremos a continuación, que nos permitan diferenciar una depresión primaria de una inducida por consumo (Tirado, Farre, Mestre-Pinto y Szerman, 2018):

Depresión primaria: - Los síntomas aparecen tras fase de consumo estable

- Los síntomas depresivos persisten tras periodo de abstinencia
- Antecedentes de episodios depresivos en ausencia de consumo
- Antecedentes de buena respuesta a tratamientos antidepresivos
- Antecedentes familiares de depresión

Depresión inducida: - Aparición síntomas depresivos tras escalada de consumo.

- Aparición síntomas depresivos tras disminución importante en el consumo.

Se ha visto que los pacientes con depresión mayor tienen el doble de posibilidades de desarrollar TUS, y los pacientes con TUS el doble de riesgo a presentar depresión durante su vida. Además, cuando estos 2 trastornos suceden a la vez, hay más probabilidades de que el curso sea desfavorable, que la respuesta al tratamiento y el pronóstico sea peor. (Tirado, Farre, Mestre-Pinto y Szerman, 2018).

También se ha visto en diferentes estudios, que los pacientes con TUS comórbido a DM presentan mayor gravedad en su sintomatología clínica y más riesgo de conductas suicidas. Por todo esto, presentan además una mayor gravedad psicosocial

y un mayor uso de los recursos sanitarios. (Tirado, Farre, Mestre- Pinto y Szerman, 2018).

Los principales mecanismos neurales y moleculares implicados en la depresión serían: el sistema moniaminérgico, el eje hipotalamo-hipofisario-adrenal, el sistema inmunológico, factores neurotróficos, el sistema endocannabinoide, el ritmo circadiano y el sistema de control de la ingesta y metabolismo. (Belmaker y Agam, 2008; Krishnan y Nestler, 2010; Valverde y Torrens, 2012; Valverde et al., 2009; Tirado et al. 2018). Además la mayor parte de estos sistemas también están implicados en el TUS (Brady y Sinha, 2005; Gutierrez- Sacristan et al., 2015; Valverde y Torrens, 2012; Tirado et al. 2018).

También resulta relevante destacar que los circuitos de recompensa más importantes en la patogenia de la adicción, también están implicados en la neurobiología de los trastornos depresivos. (Tirado, Farre, Mestre- Pinto y Szerman, 2018).

La hipótesis de que los factores genéticos compartidos predisponen tanto a la dependencia alcohólica como al trastorno depresivo mayor ha recibido apoyo mixto. (Andersen et al. 2017).

Un estudio longitudinal con gemelos finlandeses mostró responsabilidad genética compartida entre el consumo de alcohol y síntomas depresivos en adolescentes. Otros estudios familiares también han sugerido un vínculo genético entre adicción alcohólica y depresión mayor, incluidos los efectos específicos del sexo y las influencias ambientales sobre su comorbilidad (Andersen et al. 2017).

Uno de los estudios analizados examina la superposición genética de la dependencia alcohólica y el trastorno depresivo mayor usando puntuaciones de riesgo poligenético, que son las medidas cuantitativas de los efectos acumulativos de las variaciones genéticas comunes en el genoma sobre el riesgo de un trastorno. Utilizan puntuaciones de riesgo poligenético derivadas de un metaanálisis de depresión mayor del consorcio de genómica psiquiátrica para intentar probar si estaban asociada con la dependencia alcohólica en muestras de 4 conjuntos de datos independientes (1. COGA; 2. Estudio de Adicciones, Genética y Medio Ambiente (SAGE); 3. Estudio

genético de Yale-Penn de la dependencia de sustancias; 4. Estudio Nacional de Salud y Resiliencia en Veteranos (NHRVS) (Andersen et al. 2017).

Los resultados de este estudio sugieren que los factores genéticos comunes contribuyen a la comorbilidad entre ambos trastornos y que algunas personas tienen predisposición genética para los 2. Los autores del estudio comentan la necesidad de realizar un metaanálisis posterior para identificar las variaciones genéticas específicas subyacentes a las compartidas, debido a que sus resultados no explican el mecanismo por el cual actúa la responsabilidad genética compartida. (Andersen et al. 2017).

Existe evidencia de que la depresión y el trastorno bipolar, se caracterizan por perfiles diferenciales de activación neural y procesamiento de la recompensa. La literatura nos habla de una hiposensibilidad a la recompensa y disminución de la motivación asociadas a la anhedonia en la depresión unipolar, y una hipersensibilidad a la recompensa y elevada motivación en síntomas maníacos e hipomaniacos caracterizados por excesiva motivación de aproximación y hiperactivación psicomotriz en el contexto del trastorno bipolar. También existen estudios recientes que sugieren que en la adicción existen anomalías en el procesamiento de la recompensa y los circuitos neuronales fronto-estriatal, combinado con un pobre control de impulsos. (Nusslock & Alloy, 2017).

Desde una perspectiva de equifinalidad (llegar al mismo resultado desde puntos de partida diferentes) se postula que la hiposensibilidad y la hipersensibilidad a la recompensa pueden representar un lugar diferente en las vías de inicio de la adicción. Esto significaría que mientras las personas con hiposensibilidad a la recompensa pueden ser atraídas inicialmente por las sustancias adictivas para aumentar su afecto positivo o atenuar el negativo, los individuos con hipersensibilidad pueden ser atraídos por ellas por motivos como búsqueda de sensaciones y/o emociones. Una vez en contacto con la sustancia adictiva, existiría una vía común que daría lugar a la aparición de la adicción. Esto significaría entonces que las vías de recompensa alteradas supondrían un mecanismo común subyacente a la alta comorbilidad entre los trastornos adictivos y los afectivos (Nusslock & Alloy, 2017).

4.4. Adicción y trastornos de ansiedad

El trastorno de pánico es el de mayor asociación con el consumo de sustancias, seguido del trastorno de estrés post-traumático, con cifras de comorbilidad entorno al 35%, aunque se considera infradiagnosticada (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

La ansiedad es frecuente en consumidores de cannabis, especialmente los que se iniciaron en el consumo a una edad más temprana, y los que hacen un uso más intenso y frecuente de este (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

Se cree también que la ansiedad puede predisponer al consumo de cannabis. El cannabis se asocia con ataques de pánico especialmente en consumidores principiantes, mientras que tiende a proporcionar un efecto ansiolítico en consumidores crónicos (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

Los trastornos de pánico y estrés post-traumático se asocian también al consumo de opioides, con cifras del 1 al 10% para el trastorno de pánico, y 30% para el de estrés post-traumático. Los trastornos de ansiedad también son comunes entre los usuarios de cocaína, éxtasis y anfetaminas, con una prevalencia del 13 al 23% (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

En trastorno de estrés post-traumático, se ha demostrado que individuos con estrés post-traumático son dos veces más propensos a usar metanfetaminas que individuos con exposición al trauma que no han desarrollado el trastorno, y también son más propensas a la recaída cuando encuentran señales asociadas a la búsqueda de drogas, mucho tiempo después de que el periodo de estrés haya finalizado (Pizzimenti, Navis, & Lattal, 2017).

Simons et al, con el objetivo de comprender los mecanismos neurales subyacentes a la comorbilidad entre el abuso de sustancias y el TEPT, encontraron 3 áreas cerebrales de interés: La corteza cingulada anterior dorsal, la corteza cingulada anterior rostral y la amígdala. Con la prueba Stroop, encontraron que una mayor gravedad de exposición al combate se asociaba a mayor activación de la corteza cingulada anterior dorsal y rostral. Por el contrario, cuando se daba alcohol antes de la prueba, se encontraba una hipoactividad de la corteza cingulada anterior dorsal. Esta área es la implicada en los síntomas de reexperimentación del TEPT, lo que podría explicar el uso de alcohol como estrategia de afrontamiento (Simpson, Stappenbeck, Varra, Moore, y Kaysen, 2012).

4.5. Adicción y trastornos psicóticos

Los trastornos por consumo de sustancias son más comunes en personas con psicosis que en población general. Además las personas con ambos trastornos tienen mayor riesgo de ingresos en el hospital, de recaídas, mortalidad más alta y mayores niveles de necesidades no satisfechas. Esto se debe en parte a que las sustancias consumidas pueden exacerbar la psicosis o interferir con el tratamiento (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

En 2019, Gurriarán et al., analizaron los efectos puntuaciones de riesgo poligenético para diferentes trastornos psiquiátricos en relación al abuso/ dependencia de sustancias en sujetos de Galicia, bajo la hipótesis de que una proporción importante de la susceptibilidad genética entre adicciones y otros trastornos psiquiátricos puede ser general a diferentes sustancias. En el estudio se encontró que la esquizofrenia comparte más puntuaciones de riesgo poligenético con los trastornos por consumo de sustancias que los trastornos bipolares, depresivos, de ansiedad, TDAH y autismo. También encuentran datos que sugieren un elevado nivel de pleiotropismo (1 solo gen que da lugar a caracteres o fenotipos diferentes) entre esquizofrenia y trastornos por consumo.

Se confirma además la existencia de mayores puntuaciones de riesgo poligenético en esquizofrenia para mujeres en comparación con los hombres en los pacientes con trastorno por consumo de sustancias, aunque sean estos los que desarrollan en mayor medida el trastorno. Puede ser explicado debido a la mayor presión social ejercida hacia las mujeres contra el consumo de alcohol, que hace que el ambiente social sea más protector para ellas. Hay que tener en cuenta que el estudio no está exento de limitaciones como que se trata de individuos europeos únicamente (Gurriarán, X., et al, 2019).

Es importante diferenciar tres supuestos en la comorbilidad psicosis- trastornos por uso de sustancias (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015):

-Las sustancias pueden precipitar un trastorno psicótico en individuos predispuestos que puede persistir en ausencia de la sustancia psicoactiva.

-Algunas personas tienen un trastorno subyacente que se agrava por el uso concurrente de sustancias, en particular con el cannabis y las anfetaminas.

-Las personas pueden experimentar un episodio psicótico agudo en respuesta a la intoxicación o abstinencia de sustancias. Esto es conocido como “psicosis inducida por sustancias”.

La comorbilidad entre esquizofrenia y trastornos por abuso de sustancias es también común con porcentajes del 30-66% (Green, 2005) (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015). Las drogas más comúnmente utilizadas serían el tabaco, el alcohol, el cannabis y la cocaína. Además una gran proporción de sujetos utilizan diferentes sustancias a lo largo de su vida, a veces de manera simultánea. Clínicamente hay poca diferencia entre los síntomas agudos de la esquizofrenia y la psicosis inducida por sustancias, por lo que el diagnóstico se hace en función de la resolución de síntomas tras la retirada de la droga. También la aparición de síntomas de la fase prodrómica de la esquizofrenia antes del inicio de los síntomas psicóticos puede ayudar a establecer la diferencia (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

El cannabis, es una de las sustancias más consumidas por individuos con psicosis y esquizofrenia. Las asociaciones entre el cannabis y la esquizofrenia pueden variar, pudiendo el cannabis desencadenar un episodio psicótico temporal que se resuelva en unos días, desencadenando psicosis en individuos con riesgo y empeorando síntomas psicóticos en personas ya diagnosticadas. Está asociado con un inicio más temprano de la psicosis y más admisiones en el hospital. Las razones dadas por pacientes psicóticos para el uso del cannabis incluyen aislamiento social, falta de emociones por los demás, falta de energía, dificultad para dormir, depresión, ansiedad, agitación, temblores o sacudidas y aburrimiento. Estos síntomas pueden deberse al trastorno psicótico, ansiedad adicional, trastornos depresivos o efectos secundarios de la medicación (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

Varios estudios longitudinales han demostrado recientemente que el cannabis puede aumentar el riesgo de desarrollar psicosis, y que la edad parece jugar un papel relevante en el consumo inicial. Se ha demostrado en este contexto que el consumo de cannabis a los 15 años, se asocia con un riesgo de desarrollo de psicosis a los 26, reduciéndose la asociación cuando el consumo se iniciaba a los 18 años. Estos datos sugieren que el riesgo de psicosis podría aumentar cuando se combina el consumo de cannabis con un periodo vulnerable del desarrollo del cerebro que sucede entre los 16 y los 18 años, aunque este resultado no ha podido ser replicado posteriormente (Roser, 2019).

Estudios recientes han encontrado variantes en genes específicos relacionados con el consumo del cannabis y la esquizofrenia en términos de interacción gen-ambiente, en particular de la COMT, DRD2 Y AKT1. Genes del sistema dopaminérgico se encontraron en consumidores de cannabis con mayor riesgo de psicosis en relación con los no consumidores. Además Colozzi et al., en 2015 demuestran que la combinación de los genes DRD2 y AKT1 se asocia con el doble de riesgo que la presencia de uno solo, aumentando considerablemente el riesgo con el consumo diario (Roser, 2019).

El tabaquismo también es común en los pacientes con psicosis y esquizofrenia, con cifras entorno al 62% en la esquizofrenia y un 66% en la psicosis. Además en los pacientes con un primer episodio encontramos prevalencias entre 49-70%. Además varios estudios han demostrado que el tabaquismo comienza antes del trastorno psicótico y el declive funcional. También se han encontrado datos que sugieren que el consumo de cigarrillos en la adolescencia es un marcador de riesgo para la psicosis, lo que sugiere que fumar puede no ser causa de la enfermedad, sino más bien una vulnerabilidad subyacente. Fumar podría ser predictivo de la transición a la fase prodrómica de la psicosis, pero una vez esta se establece, el consumo de tabaco no es un predictor útil de la gravedad del trastorno ni de la trayectoria de los síntomas. Por otro lado se han encontrado datos que sugieren que los pacientes fumadores tenían mejor funcionamiento premórbido y mejores habilidades sociales que los no fumadores. (Clark et al., 2017).

La hipótesis de susceptibilidad a la adicción argumenta que anomalías compartidas en las vías de recompensa cerebrales puede hacer que las personas con psicosis sean más vulnerables al consumo del tabaco. Se ha propuesto una susceptibilidad genética para la adicción a la nicotina y la esquizofrenia con el receptor CHRNA7, aunque los hallazgos no han sido replicados consistentemente. Se piensa que los factores genéticos influyen parcialmente en la edad de inicio del consumo y el número de cigarrillos diario. La susceptibilidad genética también puede ser la base de las motivaciones para fumar. También se ha encontrado evidencia a favor de que los individuos esquizofrénicos tienen predisposición a la adicción jugando en ello un papel importante el sistema mesolímbico y la dopamina (Clark et al., 2017).

La prevalencia comorbida de psicosis y uso de opioides es baja (4-7%) probablemente debido al efecto antipsicótico demostrado para los opioides.

Los estimulantes son una de las sustancias más comúnmente utilizadas por los pacientes psicóticos y representan una de las comorbilidades más graves. En clínica encontramos síntomas psicóticos en pacientes dependientes de la cocaína con porcentajes entre el 12% y 86%. Los síntomas psicóticos en consumidores de estimulantes se pueden clasificar como (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015):

-Efectos esperados de la intoxicación con estimulantes, como los delirios y las alucinaciones.

- Trastornos psicóticos inducidos por estimulantes: Una gran dosis puede producir intoxicación y en casos más graves un trastorno psicótico breve. Los criterios para diferenciar los trastornos psicóticos inducidos de intoxicación incluyen la gravedad, duración de los síntomas, alucinaciones con percepción de realidad o no. A más cantidad y tiempo de uso de estimulantes retrasa la recuperación y empeora el pronóstico de la psicosis inducida, y su uso repetido puede causar estados psicóticos prolongados que pueden durar hasta varios meses tras el cese de su uso. Clínicamente, la psicosis inducida por estimulantes implica síntomas tanto positivos como negativos, alucinaciones auditivas y visuales, ideas paranoides y extrañas, perturbaciones volitivas, y a menudo resulta indistinguible de la esquizofrenia aguda o crónica. Tras la recuperación completa, un único uso de estimulantes puede desencadenar la reaparición aguda de síntomas psicóticos incluso años después de que la psicosis inicial haya sido resuelta.

-Uso de estimulantes en pacientes esquizofrénicos: Pueden experimentar exacerbación de síntomas tras una exposición aguda a los estimulantes probablemente debido a un aumento de monoaminas.

El uso de inhalantes puede producir síntomas psicóticos persistentes en individuos susceptibles. Además su uso puede producir un trastorno psicótico breve, que puede durar desde unas pocas horas hasta unas pocas semanas tras la intoxicación (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

4.6. Adicción y TDAH

En los últimos años ha habido un creciente interés en la comorbilidad entre este trastorno y el abuso de sustancias. En una gran variedad de estudios se encuentra que los individuos con TDAH son más vulnerables al abuso del alcohol, tabaco y marihuana que sujetos sin TDAH (Wang et al., 2018).

La prevalencia de la comorbilidad depende de la sustancia con cifras de 15.1%-21% en consumidores de cocaína y entre el 20% -50% en consumidores de cannabis. Además los pacientes con TDAH consumidores de cocaína presentan más alteraciones de la regulación cognitiva y afectiva, que los pacientes con TDAH no consumidores. Además son más impulsivos y tienen mayor prevalencia de trastornos depresivos. Por otro lado, el uso del cannabis en pacientes con TDAH se ha asociado con un aumento de los síntomas de este, y un mayor riesgo de experiencias psicóticas (Martinez-Luna, 2019).

La impulsividad y la hiperactividad centrales en el TDAH, han sido conceptualizadas como parte de un constructo denominado desinhibición conductual, que se postula como base para riesgo de abuso de alcohol. Otra hipótesis propuesta vincula el consumo excesivo de alcohol en individuos con TDAH, con la vulnerabilidad a la depresión. La unión entre TDAH y depresión ha sido conceptualizada como una reacción a deficiencias relacionadas con el TDAH en el ámbito educativo, ocupacional e interpersonal; Junto con investigación previa que revela que las personas con TDAH muestran menores habilidades de afrontamiento, y mayor impulsividad en el contexto de emociones negativa, por todo esto las personas con TDAH pueden presentar un mayor riesgo de beber en exceso para hacer frente a los síntomas depresivos. El consumo excesivo de alcohol por su parte, puede aumentar el afecto negativo de individuos con TDAH, que puede aumentar el consumo excesivo de alcohol y la coocurrencia de la depresión (Wang et al., 2019)

Debido a los síntomas del TDAH, las personas con el trastorno son más propensas a experimentar eventos negativos de la vida independientes a las relacionadas con la bebida. Además estas personas pueden ser particularmente propensas a la depresión como resultado de acontecimientos negativos relacionados con la bebida.

También debido a que el TDAH aumenta los niveles de estrés en la edad adulta, estas personas podrían mostrar vínculos más estrechos entre la depresión y el consumo excesivo de alcohol, simplemente porque el estrés vital es un factor de riesgo compartido para ambos (Wang et al., 2019)

En un estudio reciente realizado en varios países (Francia, Hungría, Países Bajos, Noruega, España, Suecia, y Suiza) se encontró una prevalencia en adultos usuarios de tratamiento de drogas que va del 5-8% en Hungría y del 31-33% en Noruega, en función de los criterios utilizados. Las cifras de comorbilidad fueron diferentes en función de los subtipos de TDAH, con un aumento de la depresión mayor en el subtipo inatento y combinado, y un aumento de hipomanía y trastorno de personalidad antisocial en los subtipos hiperactivo/impulsivo y combinado, y aumento del trastorno bipolar en todos los subtipos (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

En el único metaanálisis existente hasta la fecha, se encuentra que el 23.1% de los pacientes consumidores de sustancias presentan también TDAH. En un estudio multicéntrico suizo, se encontró una prevalencia de entre el 10-20% de TDAH en consumidores de alcohol. En Alemania, analizando a 400 sujetos con dependencia alcohólica se encuentran cifras de TDAH en el 20.5% de los pacientes. En cuanto al tratamiento de estos problemas, es importante un enfoque integrador, comenzando primero con el trastorno de abuso de sustancias e iniciando el del TDAH lo antes posible (Luderer, Kiefer, Reif y Moggi, 2019).

En un estudio de gemelos realizado en Suecia explorando la asociación entre TDAH y consumo de alcohol se ha encontrado una superposición genética estadísticamente significativa para ambos trastornos, aunque futuros estudios serán necesarios para determinar la naturaleza de estos factores genéticos compartidos. El ambiente no compartido juega también un papel importante en esta relación. Además los resultados de este estudio están en línea con los resultados de dos estudios con gemelos realizados con anterioridad a este que apoyan la relación entre el TDAH y el consumo de alcohol en la edad adulta (Capusan et al., 2015).

Carey et al, en 2016 encontraron que en el TDAH los PRS se asocian con la nicotina y el cannabis. Estos hallazgos están en consonancia con la literatura previa que muestran riesgo de TDAH tanto en el comienzo como en la dependencia en tabaquismo (Elkins et al., 2007; Chang et al., 2012).

La evidencia que apoya el papel del TDAH en el uso del cannabis es más fuerte que el apoyo a su papel en la aparición del trastorno por consumo de cannabis.(por ejemplo, Elkins et al., 2007 ; Lee et al., 2011) Es posible que las personas con alta predisposición genética al TDAH sean más propensas a un uso no problemático del

cannabis, y en consonancia con la literatura, no tienen un riesgo particularmente elevado de progresar a un uso problemático (Carey et al, 2016).

5. Conclusiones

La comorbilidad ha sido definida como la coexistencia en la misma persona de dos o más trastornos o enfermedades, que pueden ocurrir al mismo tiempo o una después de la otra. Además implica una interacción entre ambas enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Este término implica que ambos trastornos pueden ocurrir simultáneamente, o de forma secuencial en la vida de un individuo, por lo que la relación implica necesariamente una interacción entre ambos, que podría reflejar factores cerebrales comunes. También implica la interacción entre dos condiciones psicopatológicas diferentes, que puede implicar dominios genéticos, neurobiológicos, de neurodesarrollo, sociales, étnicos, ambientales y/o culturales; y en la cual se ven afectados tanto el curso como el pronóstico de ambos trastornos (Szerman et al. 2018).

Las personas con comorbilidad psiquiátrica constituyen una gran carga para los sistemas de salud y legales debido a que presentan mayores tasas de hospitalizaciones, mayor índice de suicidio, mayor comportamiento criminal y más trastornos psicosociales como el desempleo o la falta de vivienda. Además se ha demostrado un peor pronóstico de estos pacientes y el tratamiento resulta difícil y costoso. La detección precoz y el diagnóstico de los síntomas resultan fundamentales para aumentar la posibilidad de resultados positivos en el tratamiento. A pesar de esto el diagnóstico de comorbilidad sigue resultando difícil (Torrens, Maestro-pintó y Domingo-Salvany, 2015).

Los datos de prevalencia en Europa son heterogéneos, aunque se ha demostrado que las tasas de prevalencia de trastorno mental son más altas entre los usuarios de drogas. La depresión, ha sido el trastorno comórbido encontrado con mayor frecuencia entre los usuarios de drogas, con prevalencias que oscilan entre el 12% y el 80%. También encontramos frecuentemente asociados al consumo de sustancias trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de personalidad y TDAH (EMCDDA, 2016).

Samos que la susceptibilidad genética a los trastornos por consumo de sustancias se comparte parcialmente entre sustancias el grado en que los factores genéticos comunes contribuyen a su co-ocurrencia sigue estando poco estudiado (Carey et al., 2016).

Desde una perspectiva neuropsicológica se han encontrado varias estructuras cerebrales que parecen formar un circuito implicado en la adicción. Estas estructuras serían el área tegmental ventral, zonas del cuerpo estriado, corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo. Recientemente se está incluyendo también el cerebelo. (Miquel et al., 2009; Moulton et al., 2014; Miquel et al., 2016; Miquel et al., 2019). Estas áreas cerebrales comunes implicadas en las adicciones, también se encuentran implicadas en otros trastornos psicológicos como la depresión, la esquizofrenia, o la ansiedad, que podrían explicar la alta comorbilidad entre estos trastornos (Szerman, 2018).

El papel del cerebelo es un campo casi desconocido en el campo de las adicciones, aunque un modelo propuesto recientemente entendería el cerebelo como diana terapéutica para los trastornos impulsivos y compulsivos. Mediante la estimulación de la corteza cerebelosa se postula que se podría mejorar el comportamiento inhibitorio que se encuentra alterado en los trastornos compulsivos e impulsivos (Miquel et al., 2019).

La compulsión y la impulsividad han sido descritas como endofenotipos neurocognitivos comunes tanto a la adicción como a otros trastornos mentales como el TOC, TDAH, o los trastornos de la alimentación, de personalidad y del neurodesarrollo. Además Estas alteraciones prefrontales cerebelosas no resultarían homogéneas, pudiendo afectar a diferentes regiones, lo que podría explicar que estén implicadas en numerosos trastornos en los que la compulsión y la impulsividad no sean los síntomas claves, como puede ser la esquizofrenia, los trastornos depresivos y los trastornos de miedo o ansiedad (Miquel et al., 2019).

Utilizando los criterios de dominio de investigación (RDoC), que han sido diseñados para hacer frente a las limitaciones de los modelos tradicionales, se han consensado 7 dimensiones primarias implicadas en la conducta adictiva: Valoración de la recompensa, esperanza o predicción de la recompensa, selección de acción basada en la toma de decisiones, aprendizaje de recompensas, hábitos y selección o inhibición de respuesta. La compulsividad, aunque está ampliamente implicada en la adicción, aún no constituye un constructo principal en el RDoC, por lo que actualmente se está reestructurando el constructo de valencia positiva con el fin de poder incorporarlo (Yücel et al. 2019).

Además de todo esto, resulta importante recordar que el papel del modulador de los factores ambientales en los procesos cerebrales en los trastornos adictivos es tan grande,

que en ausencia de exposición al fármaco, el fenotipo de la adicción permanecería oculto, incluso con una gran carga genética (Vaughn, 2019).

6. Bibliografía

American Psychiatric Association (2014). Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. *En Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*, 5ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Andersen, AM, Pietrzak, RH, Kranzler, HR, Ma, L., Zhou, H., Liu, X., Han, S. et al. (2017). Puntuaciones poligénicas para el trastorno depresivo mayor y el riesgo de dependencia del alcohol. *Psiquiatría de JAMA*, 71, (11):1153-1160. *Jamapsychiatry*.

Becoña, E. (2008). Drogodependencias. En Belloch, A. Sandín, B y Ramos, F. (Eds.) *Manual de psicopatología*. Edición revisada. Volumen I. Madrid: McGraw-Hill.

Brady, KT y Sinha, R. (2005). Trastornos mentales y de uso de sustancias concurrentes: los efectos neurobiológicos del estrés crónico. *American Journal of Psychiatry*, 162 (8), 1483-1493.

Capusan, A. J., Bendtsen, P., Marteinsdottir, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2015). Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: A large population-based twin study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(6), 414–422.

Carey, CE, Agrawal, A., Bucholz, KK, Hartz, SM, Lynskey, MT, Nelson, EC, ... & Bogdan, R. (2016). Associations between polygenic risk for Psychiatric disorders and substance involvement. *Frontiers in genéticos*, 7, 149.

Clark, V., Conrad, A. M., Lewin, T. J., Baker, A. L., Halpin, S. A., Sly, K. A., & Todd, J. (2017). Addiction Vulnerability: Exploring Relationships Among Cigarette Smoking, Substance Misuse, and Early Psychosis. *Journal of Dual Diagnosis*, 1–11.

Destoop, M., Morrens, M., Coppens, V., & Dom, G. (2019). Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. *A Narrative Review. Frontiers in Psychiatry*, 10,311

EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2004), 'Co-morbidity', in Annual Report 2004: The state of the drugs problem in the European Union and Norway, *Office for Official Publications of the European Union*, Luxembourg, pp. 94–102.

EMCDDA (2016). Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe. *Perspectives or drugs*. Recuperado de: emcdda.europa.eu/topics/pods/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe

Gurriarán, X., Rodríguez-López, J., Flórez, G., Pereiro, C., Fernández, J. M., Fariñas, E., & GenPol Study Group (2019). Relationships between substance abuse/dependence and psychiatric disorders based on polygenic scores. *Genes, Brain and Behavior*, 18(3), 2504.

Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., et al. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* 45, 984–994.

Luderer, M., Kiefer, F., Reif, A., & Moggi, F. (2019). ADHS bei erwachsenen Patienten mit Substanzkonsumstörungen. *Der Nervenarzt*, 90(9), 926-931.

West, R. (2013). European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Insights. Models of Addiction.

Martínez-Luna, N., Daigre, C., Palma-Álvarez, F., Perea-Ortueta, M., Grau-López, L., Roncero, C., Ramos-Quiroga, J.A. (2019). Psychiatric Comorbidity and Addiction Severity Differences in Patients With ADHD Seeking Treatment for Cannabis or Cocaine Use Disorders. *Journal of Attention Disorders*, 1087054719875787.

M. Dick, M; Plunkett, J; Hamlin, D; Nurnberger, J; Kuperman, S; Schuckit, M; Hesselbrock, V; Edenberg, H; Beirut, L.(2007). Association analyse of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the collaborative study of the Genetics of Alcoholism (COGA) sample. *Psychiatric Genetics*, 17:35-38.

Miquel, M., Toledo, R., García, L. I., Coria-Avila, G. A., & Manzo, J. (2009). Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction?. *Current drug abuse reviews*, 2(1), 26-40.

Miquel, M., Nicola, S. M., Gil-Miravet, I., Guarque-Chabrera, J., & Sanchez-Hernandez, A. (2019). A Working Hypothesis for the Role of the Cerebellum in Impulsivity and Compulsivity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13

Moreno-Rius, Josep (2019). "The Cerebellum, THC, and Cannabis Addiction: Findings from Animal and Human Studies.". *Cerebellum (London, England) (1473-4222)*, 18 (3), p. 593.

Moulton, E. A., Elman, I., Becerra, L. R., Goldstein, R. Z., & Borsook, D. (2014). The cerebellum and addiction: insights gained from neuroimaging research. *Addiction biology*, 19(3), 317-331.

National institute on drugs abuse (2019). *Comorbilidad: los trastornos por consume de drogas y otras enfermedades mentales*. Recuperado de: www.drugabuse.gov

Nusslock, R., & Alloy, L. B. (2017). Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *Journal of Affective Disorders, 216*, 3–16.

Observatorio europeo de las drogas y toxicomanías (2019). Informe europeo sobre drogas 2019: Tendencias y novedades, *Oficina de Publicaciones de la Unión Europea*, Luxemburgo.

Pizzimenti, C. L., Navis, T. M., & Lattal, K. M. (2017). Persistent effects of acute stress on fear and drug-seeking in a novel model of the comorbidity between post-traumatic stress disorder and addiction. *Learning & Memory, 24*(9), 422–431.

Roser, P. (2019). Cannabis und Schizophrenie – Risikofaktoren, diagnostische Einordnung und Auswirkungen auf Verlauf und Prognose. *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie*, 1-8.

Simpson, TL, Stappenbeck, CA, Varra, AA, Moore, SA, y Kaysen, D. (2012). Los síntomas de estrés postraumático predicen el deseo entre los solicitantes de tratamiento de alcohol: Resultados de un estudio de vigilancia diaria. *Psicología de Conductas Adictivas, 26*, 724-733

Swendsen, J., & Le Moal, M. (2011). Individual vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1216*(1), 73-85.

Szerman, N., Parro-Torres, C., Didia-Attas, J., & El-Guebaly, N. (2018). Dual Disorders: Addiction and Other Mental Disorders. Integrating Mental. *Advances in Psychiatry, 109*.

Tirado-Muñoz, J., Farré, A., Mestre-Pintó, J., Szerman, N., & Torrens, M. (2018). Dual diagnosis in Depression: treatment recommendations. *adicciones, 30*(1).

Torrens, M., Maestro-Pintó, JI, & Domingo-Salvany, A. (2015). Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. *Publication Office of the European Union*.

Vaughn, M.G, Salas-Wright, C.P, Jackson, D.B, (2019) . Dual Disorders: Addiction and Other Mental Disorders.Integrating Mental Health. *Advances in Psychiatry*. (pp. 109-127). Springer, Cham.

Wang, FL, Pedersen, SL, Joseph, H., Gnagy, EM, Curran, P., Pelham Jr, WE, & Molina, BS (2019). Role of ADHD in the Co-Occurrence Between Heavy Alcohol Use and Depression Trajectories in Adulthood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 43 (2), 342-352.

Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., & Dalglis, M. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction*, 114(6), 1095-1109.

Zou, Z., Wang, H., Uquillas, F. D. O., Wang, X., Ding, J., & Chen, H. (2017). Definition of substance and non-substance addiction. In *Substance and Non-substance Addiction* (pp. 21-41). Springer, Singapore.