

A. Sánchez Máñez<sup>1,2</sup>  
C. Palau Muñoz<sup>1</sup>  
N. Llorens Aleixandre<sup>2</sup>  
M.L. Dorado García<sup>1</sup>  
L. Lizán Tudela<sup>3</sup>  
F.J. Romero Gómez<sup>4</sup>

# Tratamiento con Amisulpride de pacientes adictos a sustancias psicoactivas y síntomas psicóticos

<sup>1</sup>Unidad De Conductas Adictivas del Departamento de Salud nº 6 Consellería de Sanidad Paterna (Generalitat Valenciana) <sup>2</sup>Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Ministerio de Sanidad y Consumo Madrid <sup>3</sup>Departamento de Economía Universidad Jaime I Castellón <sup>4</sup>Departamento De Fisiología, Farmacología y Toxicología Universidad CEU Cardenal Herrera

**Introducción.** Cada vez disponemos de mayor información sobre la efectividad de los antipsicóticos de segunda generación en pacientes con síntomas psicóticos y trastorno por abuso de sustancias. Amisulpride es un fármaco que por sus características puede considerarse una opción terapéutica válida en el manejo de estos pacientes.

**Objetivo.** Evaluar la utilidad del Amisulpride en pacientes con Trastorno por Consumo de Sustancias y co-morbilidad asociada.

**Método.** Estudio experimental y prospectivo. Se reclutaron 97 pacientes ambulatorios que iniciaban y/o se encontraban en tratamiento en la Unidad de Conductas Adictivas de Paterna, Valencia (España). Los criterios de inclusión abarcaban a pacientes de ambos sexos con diagnóstico de dependencia, según DSM-IV-TR, a una de las siguientes sustancias: alcohol, heroína, cocaína ó cannabis, que habiendo superado la fase de desintoxicación presentaban uno o varios de los síntomas siguientes: ideación paranoide, hostilidad, impulsividad ó irritabilidad marcada, sensibilidad interpersonal, alucinaciones auditivas, o alucinaciones visuales. Los pacientes que habían sido diagnosticados de dependencia a la heroína ya se encontraban en tratamiento de mantenimiento con metadona antes de ser incluidos en el estudio. Se pautó una dosis inicial de Amisulpride, estandarizada en dos rangos (100-300 mg y  $\geq$  400 mg) que fue aumentándose paulatinamente según la respuesta clínica. El seguimiento fue de 9 meses y se realizaron 4 controles a los 3, 6 y 9 meses.

**Resultados.** De un total de 97 pacientes seleccionados, 14 se excluyeron del análisis por violación del protocolo. Abandonaron el estudio 20 y finalizaron el seguimiento a los 9 meses un total de 63 casos. La dosis media de Amisulpride fue de  $493,5 \pm 197,1$  mg/día. En los pacientes que cumplieron

el tratamiento, hubo mejoría global del distress psicológico, disminución del *craving* y mejoría de la funcionalidad psíquica y social.

**Conclusiones.** El tratamiento con Amisulpride es efectivo en pacientes con dependencia a distintas sustancias y co-morbilidad asociada, tanto a corto como a medio plazo.

**Palabras claves:**  
Amisulpride, distress psicológico, funcionamiento social, conductas adictivas

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(3): 138-146

## Treatment with amisulpride of addicted patients to psychoactive substances and psychotic symptoms

**Introduction.** There is ever more available information on the effectiveness of second-generation antipsychotic drugs used in addictive behaviour patients with psychotic symptoms. Due to its characteristics, Amisulpride is a medicine that can be considered as a valid therapeutic option to treat this group of patients.

**Objective.** To assess the value of Amisulpride to treat patients with addictive behaviours, and the associated morbidity

**Method.** An experimental, prospective study was conducted. A total of 97 ambulatory patients, who were initiating, or already receiving, treatment at the Addictive Behaviours Unit in Paterna, Valencia (Spain), were selected to take part in the study. Inclusion criteria included female and male patients, diagnosed of misusing any of the following substances: alcohol, heroine, cocaine or cannabis, who having overcome the detoxification phase, presented one or more of the following symptoms: paranoid ideas, hostility, severe irritative or impulsive behaviours, interpersonal sensitivity, and hearing or visual allucinations. An initial dose of Amisulpride, standardized in two ranges (100-300 mg y  $\geq$  400 mg) was used.

Correspondencia:  
Luis Lizán Tudela  
Departamento de Economía  
Universitat Jaume I, Castellón  
Correo electrónico: lizan-@eco.uji.es

It was progressively increased according to the clinical response. Four assessments were conducted at months 0, 3, 6 and 9.

**Results.** Out of a total of 97 patients, 14 were excluded due to violation of the protocol. Twenty patients dropped out and 63 completed the follow-up period. Mean Amisulpride daily dose was  $493.5 \pm 197.1$  mg. In those patients who completed the treatment, an overall improvement in their psychological distress, a decreased in craving and an improvement in their psychological and social functioning were found.

**Conclusion.** Treatment with Amisulpride seems to be effective in patients who are on different addictive substances, and its associated morbidity, both at a short and a medium period of time.

**Key words:**

Amisulpride, psychological distress, social functioning, addictive behaviors

## INTRODUCCION

Según las estimaciones de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2006), alrededor de 200 millones de personas, el 5% de la población mundial entre los 15 y 64 años, han consumido alguna sustancia ilícita al menos una vez en el último año. La estimación global de usuarios de drogodependientes se eleva a un 0,6% de la población de 15 a 64 años. La tendencia creciente hacia el policonsumo es evidente.

Las drogas de abuso más prevalentes en España<sup>1</sup> son las de comercio legal, alcohol y tabaco, y en lo referente a las denominadas ilícitas son los derivados cannábicos y la cocaína, con prevalencias de consumo en los últimos 12 meses del 11,2% para el cannabis y el 3,0% para la cocaína en polvo. El indicador de admisiones a tratamiento por abuso o dependencia, muestra la problemática de las drogas en España. Según el informe del Observatorio Español sobre Drogas<sup>1</sup> en el año 2005 se admitieron a tratamiento 50.630 sujetos de los que el 46,9% lo hicieron por cocaína, el 36,8% por heroína y el 10,9% por cannabis.

El proceso de dependencia a las drogas (alcohol, heroína, cocaína,..) implica modificaciones funcionales en la neurotransmisión de diferentes circuitos cerebrales relacionados con el refuerzo inducido por dichas sustancias, dependiendo del tiempo y patrón de consumo, la tolerancia a la droga y el tipo de sustancia psicoactiva consumida. Los avances más recientes en la teoría de la dependencia han subrayado el papel de sistema nervioso central en la regulación del refuerzo positivo y negativo de las distintas drogas de abuso<sup>2,3</sup>, siendo la característica común la estimulación de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico.

Uno de los fenómenos más importantes asociados a la utilización de drogas es sin ninguna duda, el craving. Todos los modelos consideran la implicación, en el consumo, de los estados afectivos atribuyéndole al craving características motivacionales<sup>4</sup>. La existencia de comorbilidad psiquiátrica junto a un trastorno por consumo de sustancias<sup>5</sup>, hace que sea necesario diseñar protocolos asistenciales que contemplen ambos trastornos. Dado que no existe ningún trastorno mental al consumo de tóxicos por un lado, y las drogas provocan con muy elevada frecuencia, reacciones psicopatológicas severas, es importante realizar estudios dedicados a evaluar la efectividad de los tratamientos instaurados en pacientes con patología dual.

Cada vez disponemos de mayor información acerca de la efectividad de los antipsicóticos de segunda generación en los pacientes con síntomas psicóticos y trastorno por abuso de sustancias<sup>6,7</sup>. En este sentido, la selección del Amisulpride y su inclusión en el arsenal terapéutico puede ser una opción válida dadas sus características: mecanismo de acción, escasos efectos secundarios y desconocimiento de la sustancia por la población adicta<sup>8,9</sup>. El objetivo del presente trabajo es evaluar la utilidad del Amisulpride en pacientes con Trastorno por Consumo de Sustancias, sobre diversas dimensiones psicopatológicas y su posible incidencia en la mejora del funcionamiento social.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio experimental, prospectivo, con evaluación de variables de resultado tras la aplicación del tratamiento, a los 3, 6 y 9 meses, por medio de distintos instrumentos de evaluación. El periodo de inclusión en el estudio se inició el 1 de diciembre de 2002 y finalizó el 1 de diciembre del 2003.

### Sujetos del estudio

Pacientes que iniciaban tratamiento y/o se encontraban en el momento del estudio en tratamiento en la Unidad de Conductas Adictivas (UCA) de Paterna, Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (SPAIN), en tratamiento ambulatorio por su trastorno adictivo. Los criterios de inclusión abarcaban a pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 60 años y con diagnóstico de dependencia, según DSM-IV-TR, a una de las siguientes sustancias: alcohol, heroína, cocaína o cannabis, que habiendo superado la fase de desintoxicación (en aquellos casos en que fuera necesario) presentaban uno o varios de los síntomas siguientes: ideación paranoide, hostilidad, impulsividad o irritabilidad marcada, sensibilidad interpersonal, alucinaciones auditivas, o alucinaciones visuales. Además, también se incluían a los pacientes con remisión parcial de la

sintomatología positiva y/o presencia de sintomatología negativa así como aquellos con sintomatología extrapiramidal resistente al tratamiento o aumento de peso que requerían un cambio de antipsicótico. Todos los pacientes debían aceptar voluntariamente la participación en el estudio. La totalidad de los pacientes que fueron diagnosticados de dependencia a heroína ya se encontraban en tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) antes de ser incluidos en el estudio. Entre los criterios de exclusión destacaba el diagnóstico de prolactinoma o de tumores dependientes de la prolactina, así como los que presentan hipersensibilidad al Amisulpride.

### Definición de la intervención

Los pacientes fueron evaluados y diagnosticados por el equipo terapéutico siguiendo la codificación del DSM-IV-TR. A todos los pacientes de la muestra se les prescribió Amisulpride y a todos ellos se les ofertó tratamiento psicológico complementario, ya fuera en terapia individual y/o de grupo. En el contexto de la entrevista clínica y tras valoración de las características e intensidad de la sintomatología manifestada por el paciente y/o evaluada por el clínico, se pautó una dosis inicial de Amisulpride, estandarizada en dos rangos (100-300 mg y  $\geq$  400 mg). Se prescribió durante los primeros 7 días una dosis inferior a la terapéutica para valorar la respuesta por parte del paciente al fármaco, posteriormente se fue ajustando la dosis hasta alcanzar la dosis óptima según la respuesta esperada.

### Estrategia de reclutamiento y de seguimiento

Se reclutaron para el estudio 97 pacientes, que acudieron a consulta a la U.C.A de Paterna, ya fuera para seguimiento o en primera visita y que eran susceptibles, por la sintomatología que presentaban, de iniciar tratamiento con un neuroléptico atípico, y aquellos en los que estaba indicada la prescripción del Amisulpride. Cada paciente seleccionado, que cumplía los criterios de inclusión, se incorporó al estudio y fue seguido durante 9 meses. En este periodo de nueve meses se realizaron 4 controles, con independencia de las visitas clínicas que el paciente precisó en cada momento.

### Recogida de datos y descripción de los instrumentos de información

La información de las distintas variables a estudio se obtuvo a través de la entrevista clínica, en los distintos momentos de la evaluación, utilizando los instrumentos de medida que a continuación se señalan.

- a) Se realizó una entrevista estructurada a todos los pacientes incorporados al estudio, utilizando un

Protocolo General de Evaluación elaborado por el área de metodología de la Facultad de Psicología de la Universidad de las Islas Baleares<sup>10</sup>. Dicho protocolo, recoge diferentes variables sociodemográficas, así como variables toxicológicas (años de consumo, tratamientos previos, periodos máximos de abstinencia, vía de administración principal, etc.), estado serológico frente al VIH y Hepatitis, creencias acerca del consumo de drogas, estadio de disposición al cambio y disparadores de consumo.

- b) Se administró la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (Social Adaptation Self-Evaluation Scale - SAAS)<sup>11,12</sup>, para valorar la conducta y/o el ajuste o motivación social de una forma sencilla. El cambio al estadio de normalidad en aquellos pacientes desajustados, se consideró mejoría.
- c) Para evaluar la intensidad del craving (deseo de consumo) se utilizó una escala analógica visual (EAV).
- d) Para evaluar el distrés o malestar psicológico se utilizó el Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90-R)<sup>13</sup>. La intensidad del sufrimiento causado por cada síntoma debe ser graduada por el sujeto desde 0 (ausencia total de síntomas) hasta 4 (molestia máxima). El marco temporal cubierto por las preguntas del cuestionario se restringe a la experiencia reciente. Las dimensiones sintomáticas medidas se distribuyen en 10 grupos, cada uno de los cuales mide un aspecto diferente de la psicopatología. Estas dimensiones son: Somatización, Obsesión-Compulsión, Sensibilidad Interpersonal, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Ideación Paranoide, Psicoticismo y síntomas misceláneos. Los índices globales proporcionados por el cuestionario son: Índice Global de Gravedad o Severidad, (GSI Global Severity Index), conocido en español como Índice Sintomático General (GSI); el Total de Síntomas Positivos (PST, 88 Positive Symptom Total) también llamado Total de respuestas positivas; y el Índice de Distrés de Síntomas Positivos (PSDI, Positive symptom distress index). El GSI es una medida generalizada de la intensidad del sufrimiento psíquico y psicossomático global, combina información sobre el número de síntomas y el distrés. El PST revela el número total de síntomas que el encuestado dice experimentar en algún grado y contribuye a la interpretación del patrón global informando sobre la amplitud sintomática del distrés del individuo. El PSDI relaciona el distrés global con el número de síntomas y es por lo tanto un indicador del estilo característico del individuo para experimentar el sufrimiento psíquico; informa sobre si el sujeto maximiza o minimiza sus respuestas.
- e) El RCQ (Readiness to Change Questionnaire)<sup>14</sup> es un cuestionario elaborado para valorar la motivación al cambio, partiendo de la teoría de los estadios de cambio de Prochaska y DiClemente.

- f) La EEAG (Escala de Evaluación de la Actividad Global del sujeto) constituye el Eje V del DSM-IV-TR y recoge la opinión del clínico acerca del nivel general de actividad del paciente.
- g) El cumplimiento terapéutico se evaluó mediante la entrevista clínica
- h) La aproximación diagnóstica a los trastornos de personalidad, llevada a cabo a lo largo del proceso de tratamiento en las consultas de seguimiento clínico, ha permitido descartar falsos positivos y realizar el diagnóstico diferencial en periodos de abstinencia continuada. La evaluación en eje II del trastorno de personalidad comorbido se realizó, al menos, tras cuatro semanas consecutivas de abstinencia a la sustancia principal, utilizando como instrumento diagnóstico, el International Personality Disorder Examination (IPDE) (OMS1996) y su correspondiente entrevista semiestructurada para confirmar la ausencia o presencia del trastorno.

## Aspectos éticos y legales

Se cumplimentó el consentimiento informado para la inclusión en el estudio a cada uno de los participantes y se solicitó la aprobación por parte del Comité Ético del Hospital Arnau de Vilanova, por ser éste el centro de referencia, siendo informado como favorable.

## Estrategia de análisis

Como primer paso, se procedió a realizar un estudio descriptivo y exploratorio de las características clínicas, sociodemográficas y toxicológicas de los diferentes sujetos analizados. Para el análisis bivariado se utilizó la *t* de student para las variables cuantitativas continuas, con una distribución normal. Para las variables cualitativas o categóricas se utilizó la *chi* cuadrado. Se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) para diseños mixtos, en los que la variable tiempo constituía el factor intrasujetos y el cumplimiento terapéutico el factor entresujetos. Debido a una mejoría general en la muestra, aunque de diferente grado, se optó por un análisis unifactorial intrasujetos. Los parámetros se compararon por medio del ANOVA y, cuando éste era significativo, se contrastaron post-hoc por medio de la prueba de Scheffé. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 13.0 para el entorno Windows y el Stata 8.1.

## RESULTADOS

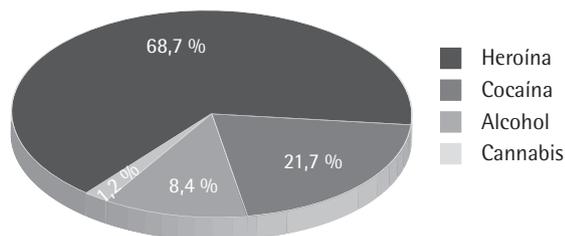
Nuestro estudio se inició con una muestra constituida por 97 pacientes, 14 se excluyeron del análisis por violación del protocolo, quedando como muestra inicial 83 pa-

cientes (65 hombres y 18 mujeres). Abandonaron el estudio 20 pacientes, finalizando el seguimiento a los seis meses 69 pacientes, y a los 9 meses un total de 63 pacientes. Entre los motivos de abandono destacan el ingreso en prisión, el ingreso en una Unidad de Deshabitación Residencial (UDR) ó el abandono voluntario del tratamiento.

La edad media de la muestra fue de 33,7 (DE=6,9) años. En el grupo de hombres, la edad media fue 33,1 ± 7,4 y en el grupo de mujeres de 33,0 ± 4,8, siendo el rango predominante de 21 a 44 años, en ambos sexos. Respecto al estado civil, el 66,3% de los pacientes son solteros (72,3% para los hombres y 44,4% para las mujeres) frente a un 21,6% que están casados o son pareja de hecho y un 6% son separados. El modelo de convivencia más frecuente es la familia de origen, siendo el tipo de alojamiento casas o pisos. Un 42,2% de los sujetos posee el Graduado Escolar, un 31,3% tan sólo habían alcanzado el Certificado Escolar y un 4,6% han cursado estudios superiores. El 49,4% de los pacientes no tienen antecedentes judiciales. El análisis de la situación de empleo muestra que más de una tercera parte de los pacientes se encuentran desempleados (37,3%), casi otra tercera parte en situación de empleo completo (30,1%) y son pensionistas un 14,5% de los casos. Existe psicopatología asociada al trastorno por TCS en 59 pacientes, es decir, el 71% de la muestra presenta otro síndrome clínico y/o trastorno de personalidad (tabla 1).

Al analizar la sustancia principal que motiva la demanda de tratamiento, la heroína es la sustancia psicoactiva que está más representada en la cohorte evaluada, representando el 68,7% de las demandas (figura 1). Con relación al diagnóstico del Trastorno por Consumo de Sustancias, hay que resaltar que, en todos los casos se cumplían criterios de dependencia según DSM-IV-TR. La mayoría de la muestra (74,7%) cumplían también criterios de policon-

Tabla 1	Comorbilidad psiquiátrica en eje I y II según DSM-IV-TR	
Diagnóstico	N	%
Esquizofrenia paranoide	3	3,6
Trastorno psicótico no especificado	2	2,4
Trastorno esquizoafectivo	1	1,2
Trastorno Control Impulsivo	1	1,2
Trastorno de Personalidad	52	62,6
Trastorno límite	27	51,9
Trastorno antisocial	13	25,0
Trastorno por evitación	1	1,9
Trastorno antisocial + límite	7	13,4
Trastorno antisocial + narcisista	2	3,8
Trastorno límite + evitación	1	1,9



	Alcohol	Cannabis	Heroína	Cocaína
Mujeres	16,7	0,0	72,2	11,1
Hombres	6,2	1,5	67,7	24,6
Total	8,4	1,2	68,7	21,7

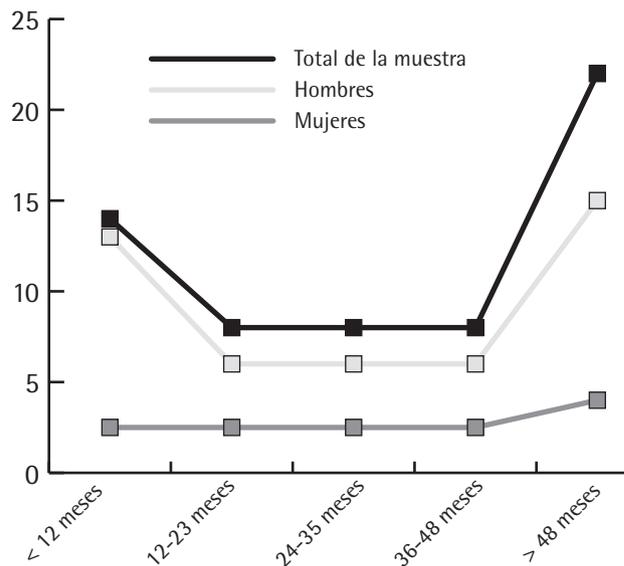
**Figura 1** Diagnóstico principal de dependencia a sustancias.

sumo siendo la combinación Cocaína-Crack+Cannabis+Alcohol+Benzodiacepinas la más frecuente.

La permanencia de tiempo de tratamiento en la unidad asistencial (UCA) de los pacientes estudiados, asciende a una media de 34,7 ± 19,9 meses (figura 2). En un 63% se encuentran en tratamiento en la unidad más de 2 años. En relación con la disposición al cambio en el momento de iniciar el estudio, un 61% de los pacientes se encuentran en *estadio de actuación*, un 29,5% en *contemplación* y por último un 9,5% en el *estadio de precontemplación*, para la sustancia principal de la que dependen. No existen variaciones en razón del sexo.

Desde el punto de vista farmacológico, un 69,8% de los pacientes (58 casos), se encontraban en situación de mo-

Tabla 2	Valores basales de las dimensiones e índices del SCL-90	
Dimensiones del SCL-90	Media	Desviación estándar
Somatización	1,44	0,85
Obsesividad-compulsividad	1,95	0,92
Sensibilidad interpersonal	1,62	1,05
Depresión	1,94	0,91
Ansiedad	1,68	0,86
Hostilidad	1,53	0,98
Ansiedad Fóbica	1,03	0,83
Ideación Paranoide	1,71	0,96
Psoticismo	1,27	0,85
ÍNDICE DE SEVERIDAD GLOBAL (GSI)	1,63	0,74
ÍNDICE MALESTAR SÍNTOMAS POSITIVOS (PSDI)	2,32	0,61
TOTAL SÍNTOMAS POSITIVOS (PST)	60,07	18,94



**Figura 2** Tiempo de permanencia en tratamiento en la UCA-Paterna.

noterapia, es decir recibían tratamiento únicamente con Amisulpride, frente a un 30,2% que recibieron tratamiento concomitante con otros fármacos (excluida la metadona). La dosis media de Amisulpride prescrita en la visita basal fue de 246,5 ± 97,1 miligramos/día, siendo al final del seguimiento de los 9 meses de 493,5±197,1 mgr/día, con un rango de 200-1000 miligramos, distribuidas en una o dos tomas diarias. Al relacionar la dosis de Amisulpride con la existencia o no de patología dual, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de trastorno de personalidad existente y la dosis con la que se estabilizan ( $\chi^2 = 34,59$ ;  $p=0,003$ ), de forma que los pacientes que presentan un trastorno de personalidad del grupo B (Antisocial "TAP", Limite "TLP", Histriónico, Narcisista) precisan una dosis media de 400 miligramos diarios y aquellos que presentan un diagnóstico de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos precisa de dosis de 800 miligramos diarios para estabilizar su sintomatología.

Al inicio del tratamiento (valor basal), se encuentran niveles elevados de distress psicológico en la mayoría de las *dimensiones psicopatológicas* evaluadas, a excepción de los síntomas fóbicos (tabla 2). Al considerar la sustancia principal que motivó la demanda de tratamiento y el nivel de distress en situación basal, se halla que las puntuaciones medias de los pacientes cocainómanos son sensiblemente superiores en todas las dimensiones frente a los heroínómanos, siendo las diferencias estadísticamente significativas para todos los síntomas excepto para obsesividad-compulsividad, sensibilidad interpersonal y depresión. El análisis de la evolución del distress psicológico, a lo largo del periodo de observación del estudio, ha permitido concluir una mejoría global del malestar medido a través de las nueve dimensiones sintomáticas

Tabla 3	Valores t de las diferencias para muestras relacionadas de las dimensiones e índices globales del SCL-90					
	BASAL - 3 MESES		BASAL - 6 MESES		BASAL - 9 MESES	
	T	gl	T	gl	T	gl
Somatización	2,770*	71	2,618*	68	3,859**	61
Obsesividad/compulsividad	3,017*	71	3,128*	68	4,361**	61
Sensibilidad interpersonal	2,568*	71	3,533**	68	4,999**	61
Depresión	2,807*	71	3,348**	68	4,958**	61
Ansiedad	3,201*	71	3,679**	68	4,799**	61
Hostilidad	1,410*	71	3,3440**	68	5,453**	61
Ansiedad fóbica	2,222*	71	1,556	68	2,984*	61
Ideación paranoide	2,752*	71	4,538**	68	4,911**	61
Psicoticismo	2,014*	71	2,904*	68	4,258**	61
GSI	3,098*	71	3,653**	68	5,339**	61
PSDI	3,318**	71	3,773**	68	5,394**	61
PST	1,613*	71	2,604*	68	4,293**	61

\*p<0.05; \*\*p<0.001

Tabla 4	Valores t de las diferencias para muestras relacionadas de las dimensiones e índices globales del SCL-90, según cumplimiento o no del tratamiento con Amisulpride					
	BASAL - 3 MESES		BASAL - 6 MESES		BASAL - 9 MESES	
	Cumple	No Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple	No Cumple
	T	T	T	T	T	T
Somatización	2,85*	0,96	2,99*	0,52	3,24*	2,18*
Obsesividad/compulsividad	3,99**	0,29	3,49**	0,94	3,66**	2,45*
Sensibilidad interpersonal	2,59*	0,68	3,25*	1,45	4,21**	2,84*
Depresión	2,98*	0,63	3,25*	1,22	4,49**	2,27*
Ansiedad	3,86**	0,69	4,26**	0,79	4,79**	1,84
Hostilidad	1,55	0,00	3,15*	1,25	4,34**	3,03*
Ansiedad fóbica	2,28*	0,68	2,28*	-0,09	2,50*	1,70
Ideación paranoide	2,71*	0,97	4,42**	1,88	4,65**	2,13*
Psicoticismo	1,33	1,59	2,71*	1,18	3,09*	2,95*
GSI	3,23*	0,93	3,71**	1,26	4,52**	2,87*
PSDI	3,35*	1,07	3,33*	1,79	4,75**	2,68*
PST	1,49	0,75	3,07*	0,55	3,89**	2,10*
Craving (EAV)	9,02**	9,81	18,41**	8,65*	19,73**	9,82*
Actividad Global	-7,12*	-0,23	-8,84**	-5,54	-11,85**	-5,76
Funcionamiento Social	-2,09*	-4,07*	-2,52*	-5,88*	-3,82**	-6,32*

\*p<0.05; \*\*p<0.001

del SCL-90 y de los tres índices globales. Dicha mejoría fue estadísticamente significativa para todos los niveles medidos, excepto para el corte temporal a los tres meses de tratamiento, donde no mejoró significativamente la hostilidad y el total de síntomas positivos (PST). A los 6 meses, la ansie-

dad fóbica no presentó una disminución significativa, según puede observarse en la tabla 3.

Del total de pacientes que finalizan el seguimiento a los 9 meses, cumplen el tratamiento farmacológico el 62% frente a

un 38% que no cumple el tratamiento prescrito. Los pacientes que cumplen el tratamiento presentan una mejoría significativa en todos los cortes temporales medidos (tabla 4), en cambio los incumplidores sólo presentaban mejoría significativa a los 9 meses. Al relacionar el cumplimiento de Amisulpride y el estadio de cambio en que se sitúa el paciente, hay diferencias estadísticamente significativas, de forma que los que se sitúan en el estadio de actuación al inicio, cumplen mayoritariamente el tratamiento ( $p=0.002$ ) frente a aquellos que se encuentran en estadios motivacionales previos (precontemplación y contemplación respectivamente).

Se observa una relación estadísticamente significativa entre el abandono del consumo de cocaína-crack y el cumplimiento del tratamiento con Amisulpride ( $\chi^2 = 5,237$ ;  $p < 0,05$ ) en pacientes en tratamiento con mantenimiento de metadona (figura 3). El cumplimiento del tratamiento se relaciona con un menor consumo, reduciéndolo a la mitad, es decir, se pasa del 76,5% de pacientes que mantienen el consumo al 35,7%, en los que cumplen. De la misma forma se observa como el cumplimiento del tratamiento triplica los casos de abstinencia

La medición del craving en situación basal obtenida mediante la Escala Analógica Visual (EAV), es de  $47,8 \pm 32,3$  (escala de 1 a 100) pasando a  $20,5 \pm 28,3$  a los 9 meses de seguimiento en los pacientes que cumplen el tratamiento. Con relación a la evaluación del estado de Actividad Global en el momento en que los sujetos se incorporan al estudio, presentan una media de  $54,6 \pm 11,9$ , siendo el valor más repetido 50 (*moda*) lo que indica presencia de síntomas o dificultades moderadas en la actividad global del paciente. Tras la aplicación del tratamiento con Amisulpride, la evolución de las variables dependientes antes descritas informa de cambios en la actividad global del paciente así como en el funcionamiento social. En relación a la capacidad de desarrollo en la esfera psicosocial, sociofamiliar y laboral, medida por el eje V-EEAG (DSM-IV-TR), se ha hallado una mejoría progresiva que pasa de valores medios de  $54,6 \pm 11,4$  en situación basal a  $64,3 \pm 12,9$  a los nueve meses. La mediana del nivel de actividad global (EEAG) es de 55 en el momento de iniciar el estudio, pasando a 60 en el resto de los cortes temporales.

Con relación a la situación de ajuste social medido a través del SASS, cabe resaltar que a pesar de que las puntuaciones obtenidas por los pacientes no se sitúan en niveles claros de desadaptación, si lo hacen con valores muy cercanos ( $26 \pm 8$ ) a los límites establecidos ( $< 25$ ); ésta situación mejora globalmente a los tres ( $29 \pm 7$ ), seis y nueve ( $30 \pm 7$ ) meses de tratamiento con Amisulpride, siendo la evolución estadísticamente significativa (Tabla 4), al igual que ocurre con el EAG. Según el cumplimiento o no del tratamiento y al igual que ocurre para el malestar psicológico, la variable actividad global y deseo de consumo o *craving*, mejoran de forma significativa a expensas del grupo de pacientes que cumple el tratamiento farmacológico.

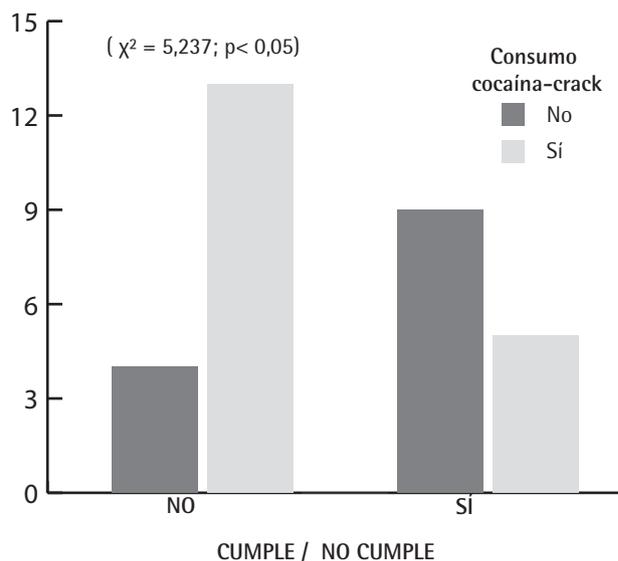


Figura 3

CUMPLE / NO CUMPLE

Consumo de cocaína-crack y cumplimiento de Amisulpride

## DISCUSION

El tratamiento con Amisulpride parece mostrarse efectivo en pacientes con dependencia a distintas sustancias y comorbilidad asociada, tanto a corto como a medio y largo plazo. Los trastornos del grupo B son los más representados en la población adicta. En la presente investigación el trastorno Límite es el más prevalente, al contrario de los que encuentran Rodríguez-Llera y cols<sup>15</sup>, que señalan el trastorno Antisocial como el más representado en esta población (33%); ello se explicaría por el tipo de muestra utilizada, ya que el estudio de Rodríguez-Llera y cols<sup>15</sup> se realiza exclusivamente en jóvenes usuarios de heroína y en nuestro trabajo la muestra la componen cocainómanos y heroínómanos de larga evolución. Los resultados obtenidos no apoyarían la tesis de Cervera y cols<sup>16</sup>, que apuntan que la característica diferencial que discrimina el tipo de trastorno, es el sexo. En el mismo sentido, Forcada y cols<sup>17</sup> han encontrado una prevalencia superior del Trastorno Límite frente al Antisocial en dependientes de cocaína (TLP (52%) frente al 25% para el TAP), circunstancia que en el presente trabajo podría explicarse especialmente por el desplazamiento adictivo a cocaína-crack que se produce en la población de heroínómanos.

Nuestro estudio apoya la utilidad del Amisulpride en la población drogodependiente con patología dual, tanto a corto, como a medio y largo plazo. Según se desprende de los valores obtenidos en el SCL-90, se observa una disminución significativa del malestar psicológico evaluado a través de las distintas dimensiones, así como, una reducción en las puntuaciones de los índices globales GSI y PSDI. La evaluación de los resultados

obtenidos, en función del cumplimiento o no del tratamiento con Amisulpride, reveló una disminución estadísticamente significativa a partir de los tres meses (primer corte temporal) para todas las dimensiones, que se mantenía a los 9 meses. El hecho de que los pacientes adherentes presenten mejoras significativas a los tres meses, mientras que los no cumplidores necesitan nueve meses para presentar cambios favorables, nos ofrece un argumento más a favor de la posible efectividad del Amisulpride en estos pacientes. Esta evolución positiva en el grupo de no cumplidores podría estar relacionada con el efecto Hawthorne<sup>18</sup>. En relación al funcionamiento social, hemos detectado una mejora en todos los cortes temporales, si bien, no presentaba diferencias estadísticamente significativas en función del cumplimiento o no del tratamiento.

A diferencia de otros autores que señalan niveles de malestar psicológico superiores en pacientes heroínomanos<sup>19</sup>, en el presente estudio los niveles superiores de distress se encuentran en los cocainómanos (sensiblemente superiores a los hallados por Pedrero<sup>19</sup>). Esto pueda deberse a que la muestra de esta investigación se encontraba en tratamiento en el momento del estudio. Los resultados de Marines Higuera<sup>20</sup>, apoyarían los obtenidos en nuestro trabajo. Una posible interpretación de estos hallazgos podría estar relacionada con el mayor deterioro, tanto emocional como cognitivo, provocado por el consumo continuado de cocaína, que revelaría la existencia de mayores niveles de psicopatología en los pacientes analizados. Un estudio reciente de neuroimagen en pacientes cocainómanos<sup>21,22</sup>, ha demostrado la existencia de alteraciones morfológicas y funcionales de distintas regiones cerebrales que expresarían el mayor deterioro neuropsicológico presentado por estos pacientes.

Por otro lado, y respecto a la influencia de los antipsicóticos atípicos en la reducción del consumo de sustancias psicoactivas, el análisis de los resultados permite concluir que la utilización del Amisulpride, es efectivo en el abordaje terapéutico del desplazamiento adictivo hacia la cocaína-crack, situación que actualmente afecta a gran parte de los usuarios de los programas de mantenimiento con metadona. Apoya esta hipótesis las observaciones acerca de la homogeneidad en las dosis de metadona prescrita a los grupos resultantes, en función del cumplimiento del tratamiento con Amisulpride, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las mismas. Por lo que se podría asumir que la dosis de metadona no influye de forma diferente para el consumo de cocaína-crack en el modelo de análisis realizado.

El estudio presenta las fortalezas y limitaciones apuntadas por trabajos con objetivos similares<sup>23</sup>. Entre ellas, cabe destacar el diseño pragmático del trabajo. Diversos autores han informado acerca de la limitada información que existe sobre el tratamiento en pacientes con patología dual y la necesidad de fomentar la investigación en este campo<sup>6,24</sup>. En este sentido, los diseños que intentan preservar la práctica clínica habitual proporcionan información de utilidad para

el clínico, máxime en campos como el de la patología dual donde persiste más desconocimiento que evidencias. La hipótesis inicial del trabajo, que el tratamiento con Amisulpride mejora el distress psicológico y el funcionamiento social de los adictos, parece refrendarse por los hallazgos hasta ahora detallados con relación al malestar psicológico. En el futuro sería interesante comprobar estos resultados con un diseño experimental aleatorizado y controlado, doble ciego, que nos proporcionaría las evidencias definitivas acerca de las bondades del Amisulpride en este tipo de pacientes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Observatorio Español sobre Drogas (OED). Encuesta Domiciliaria sobre Drogas 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006
2. Stahl SM. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. En: Stahl SM. Psicofarmacología esencial de antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo. Barcelona: Ariel; 2002. p. 561-606
3. Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 625-36.
4. Jiménez M, Graña JL, y Rubio G. Modelos teóricos de conceptualización del craving. *Trastor Adict* 2002; 4: 209-15
5. Ochoa E, Araluze KJ, Horcajadas F, Avila JJ y de Miguel D. Trastornos Duales. En: Fernandez JJ, Gutierrez D y Marina PA. *Actuaciones Clínicas en Trastornos Adictivos*. 1ª ed. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 421-473.
6. San L, Arranz B, Martínez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* 2007;13:230-43.
7. Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 7: 31-5.
8. Leucht S, Pitschel-Wal G, Engel RR, y Kissling W. Amisulpride, un antipsicótico atípico poco corriente: metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Am J Psychiatry* 2002;159: 180-90.
9. Lecrubier Y, Azorin M, Bottai T, Dalery J, Garreau G, Lempérière T et al. Consenso sobre el empleo de Amisulpride en la práctica clínica diaria, un antipsicótico atípico en el tratamiento de la esquizofrenia. *Neuropsychobiology* 2001;44: 41-6.
10. Grupo GRAD. Protocolo general de evaluación y seguimiento de la conducta de consumo de sustancias adictivas. Palma de Mallorca: Área de Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Universidad de las Islas Baleares; 2003.
11. Bosce M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation scale. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7 Suppl 1: 57-73.
12. Bobes J, Gonzalez MP, Bascarán MT, Corominas A, Adan A, Sánchez J et al. Validation of the Spanish versión of the adaptation scale in depressive patients. *Acta Esp Psiquiatr* 1999;27: 71-80.
13. Derogatis L. SCL-90-R. Administration, scoring and procedures manual. *Clinical psychometric research*, 1983.
14. Rollnick S, Heather N, Gold R, Hall W. Development of a short 'readiness to change' questionnaire for use in brief, opportunistic interventions among excessive drinkers. *Br J Addict* 1992;87:743-54.
15. Rodríguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sánchez-Niubó A, y Torrens M. Psychiatric comorbidity in

- young heroin users. *Drug Alcohol Depend* 2006;84: 48-55.
16. Cervera G, Martínez D, Bolinches F y Haro G. Trastornos de personalidad. En: Pérez de los Cobos JC, Valderrama JC, Cervera G y Rubio G. Tratado SET de trastornos adictivos. Madrid: Médica Panamericana; 2006. Tomo 2 p. 366-370.
  17. Forcada R, Santos P, Fons MR, González G y Zamorano C. Trastornos de personalidad en adictos a la cocaína. *Adicciones* 2001;13: 82-3.
  18. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7: 30.
  19. Pedrero EJ, Puerta C, Segura I, y Osorio del Río SM. Evolución de la sintomatología psicopatológica de los drogodependientes a lo largo del tratamiento. *Trastor Adict* 2004;6: 176-91.
  20. Martínez Higuera JM. Estudio sintomático de drogodependientes en tratamiento con el SCL-90. *Psiquis* 1993;14: 152-61
  21. Romero MJ, Avila C, Meseguer V, Barrós A, Belloch V, Bosch-Morell F y cols. Cocaína: Cambios estructurales evidenciados mediante resonancia magnética. *Conduc Adict [revista en Internet]* 2005;5(2).
  22. Romero MJ, Meseguer V, Barros A, Avila C, Bosch-Morell F, Sánchez A et al. Daños cerebrales derivados del consumo de cocaína. En: La cocaína a debate. Valencia: Plan Municipal de Drogodependencias y Concejalía de Sanidad y Consumo. Ayuntamiento de Valencia; 2005. p. 45-53.
  23. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophrenia Research* 2008; 100: 39-52
  24. Álvarez FJ, Valderrama JC. Tratamiento de los pacientes con patología dual. *Trastornos adictivos* 2007; 9: 73-4