

ABUSO DE SUSTANCIAS Y TRATAMIENTO ANTIPSICOTICO



Columnista Experto de SIIC
Dra. Enriqueta Ochoa Mangado

Psiquiatra. Unidad de Toxicomanías, Sección Interconsulta, Servicio de Psiquiatría, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

Otro trabajo publicado: Ochoa E, Salvador E, Alfonso M, Arránz M: «Consumo de cocaína en adictos a opiáceos», *Medicina Clínica* 118(15):597-598, 2002

Madrid, España (**especial para SIIC**)

Características especiales del uso de antipsicóticos en adictos a sustancias, que presentan con mayor frecuencia efectos adversos, como síntomas extrapiramidales y menor adherencia a los tratamientos.

RESUMEN

Se realiza una revisión en la bibliografía de los últimos 10 años (Medline, IME, HealthSTAR, Cinahl) sobre la utilización de los antipsicóticos en dependientes de sustancias. El uso de estos fármacos es frecuente en esta población dada la elevada prevalencia de drogodependientes con patología psicótica, así como su utilización en el tratamiento de situaciones derivadas del consumo de algunas sustancias y en los trastornos de conducta secundarios a trastorno mental orgánico o de personalidad. Se revisan las características especiales del uso de antipsicóticos en esta población adicta a sustancias, que presentan con mayor frecuencia efectos adversos, como síntomas extrapiramidales y menor adherencia a los tratamientos.

Palabras clave: antipsicóticos, patología dual, abuso de sustancias, efectos secundarios, síntomas extrapiramidales.

ABSTRACT

A review of the literature (Medline, IME, HealthSTAR, Cinahl) was carried out on the use of antipsychotic drugs in substance abusers along the of the last ten years. The use of these drugs is common in this population because of the high prevalence of psychotic pathologies among substance abusers and they are used in the treatment of situations derived from the consumption of certain substances and in secondary behavioural disorders following organic mental disorders or personality disorders. The special characteristics of the use of these drugs among addicts are reviewed as these patients tend to present adverse side-effects with greater frequency, for example, extrapyramidal symptoms and less compliance to treatment.

Key words: antipsychotic drugs, dual pathology, substance abuse, side-effects, extrapyramidal symptoms.

INTRODUCCION

La utilización de antipsicóticos en adictos a sustancias es frecuente en la práctica clínica. Las razones son la frecuente coexistencia de un trastorno psiquiátrico que requiere su utilización con el abuso o dependencia de sustancias, el creciente uso de antipsicóticos en situaciones derivadas del consumo de drogas, ya sea estimulantes o depresores del SNC, y también la utilización de estos fármacos en trastornos de conducta, secundarios a trastorno mental orgánico o a trastornos de personalidad.

1. PSICOSIS Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

Es frecuente la asociación entre trastornos psiquiátricos y dependencia de sustancias (diagnóstico o trastorno dual) (1). Esto se relaciona, por una parte, con el importante factor de riesgo que el padecer una psicosis constituye para el desarrollo de un abuso de sustancias; y por otra, por los efectos del consumo de tóxicos, que pueden provocar síntomas psicóticos, precipitar enfermedades previas o bien modificar el curso de éstas. Independientemente de las relaciones causales que se puedan establecer en la aparición de esta comorbilidad, las interrelaciones que se producen entre ambas patologías determinan la necesidad de realizar el diagnóstico dual, ya que estos enfermos constituyen una población muy heterogénea con necesidades muy específicas.

a. Epidemiología

Las tasas de codiagnóstico de esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias varían según los

diversos estudios epidemiológicos. Los realizados en la población general, como el ECA, refieren que el 3.8% de los dependientes de alcohol y el 6.8% de los dependientes de drogas ilegales padecen esquizofrenia (2), y que el 47% de los sujetos con diagnóstico de esquizofrenia presentan algún trastorno por uso de sustancias psicoactivas (alcohol y drogas ilegales), con una *odds ratio* respecto de los individuos sin esquizofrenia de 4.6 (3).

La mayoría de los estudios se realiza en pacientes que reciben tratamiento psiquiátrico o en drogodependientes. Los estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia muestran que la prevalencia de dependencia de alcohol es 25% a 50% y la de estimulantes de 19% a 30%, cifras muy superiores a las que presenta la población general (4-9). Este importante consumo ocurre también en nuestro medio, donde el uso de cocaína, cannabis, alcohol y tabaco resultó mayor entre los esquizofrénicos que en el grupo control (10). Respecto de la prevalencia de dependencia de opiáceos en esquizofrénicos, los datos son controvertidos y oscilan entre 4% y 7% (8,10), y muy superiores a los referidos en población general (0.4% a 1%). Las drogas preferentemente consumidas por los esquizofrénicos son alcohol, cannabis y estimulantes (5,8,10-12).

Estudios en dependientes de sustancias encuentran que la esquizofrenia aparece en el 7% de ellos, con mayor prevalencia en los consumidores de psicoestimulantes que en los de sustancias depresoras (3). En los dependientes de opiáceos se describen tasas de prevalencia de esquizofrenia de alrededor del 1% (13,14), comparable a la prevalencia en la población general, aunque pueden estar subdiagnosticadas por la modificación de la fenomenología psicótica que inducen los opiáceos (15). La cocaína es la sustancia psicoactiva que con mayor frecuencia se asocia con trastornos mentales. Así, estudios en dependientes de cocaína refieren que el 53% al 68% han experimentado algunos síntomas psicóticos o episodios de paranoia transitoria en relación con el consumo (16) y que la cocaína incrementa hasta 7 veces el riesgo de experiencias psicóticas y de psicosis, particularmente en los que presentan vulnerabilidad para ello (17,18). A pesar de la capacidad de la cocaína para inducir experiencias psicóticas, no produce, salvo en sujetos vulnerables, verdaderas psicosis (19).

b. Repercusión en la clínica

La asociación de esquizofrenia y adicción a sustancias plantea, dentro de la patología dual, las mayores dificultades diagnósticas y terapéuticas (tabla I).

TABLA 1. Problemas existentes en el tratamiento de la dependencia asociada a esquizofrenia (41)

- Interferencias mutuas entre los tratamientos específicos.
- Incumplimiento de las prescripciones.
- Necesidad de cuidados junto con pérdida de apoyos sociales.
- Carencia de recursos asistenciales reales.
- Elevada frecuencia de trastornos de conducta en el seno familiar.
- Elevada incidencia de problemas legales.

Los problemas diagnósticos son relevantes. En los adictos, puede sobrediagnosticarse la esquizofrenia o bien atribuirse erróneamente los síntomas psicóticos al abuso de drogas (20); y en los psicóticos, es frecuente la infravaloración del consumo de drogas (21). Cualquier trastorno psiquiátrico que no responda al tratamiento habitual obliga a descartar conductas adictivas ocultas.

La adicción repercute negativamente en la clínica y el curso de la psicosis. El consumo de estimulantes, cannabis o alcohol reactiva los síntomas psicóticos (16,22-24), altera el curso de la enfermedad con más presentaciones atípicas y sintomatología depresiva (25,26), empeora el pronóstico incrementando los trastornos de conducta y la auto y heteroagresividad (27-31), y dificulta el tratamiento, con mayor grado de incumplimiento terapéutico y aumento del número de hospitalizaciones (4,32-35), aunque se discute si los reingresos son por exacerbación de la psicosis o más bien por un aumento de los trastornos de conducta (36,37). Los esquizofrénicos con dependencia de sustancias concomitante presentan mayor utilización de los servicios sanitarios (38), más altas voluntarias, peor cumplimiento del tratamiento antipsicótico (10) y más recaídas (39). Presentan, además, marcada sensibilidad a los efectos de estas sustancias psicoactivas y manifiestan síntomas sustanciales incluso con pequeñas cantidades de alcohol, cannabis o estimulantes (40). Por ello el consumo de estas drogas constituye una de las mayores complicaciones de los trastornos psicóticos. Los opiáceos producen reducción de los síntomas psicóticos durante el consumo y empeoramiento con la abstinencia, dado su efecto antipsicótico (41-43). Los estudios sobre prevalencia de trastornos psicóticos en pacientes en mantenimiento con metadona, indican que este tipo de trastornos suelen presentarse (a) como reagudización de una psicosis previa, o (b) provocados por el consumo de diferentes drogas, y que la disminución de la dosis del agonista puede aumentar la agresividad y la ideación paranoide (15).

c. Tratamiento

El tratamiento de los trastornos psicóticos en sujetos con trastorno por abuso de sustancias es uno de los retos que tienen planteados los dispositivos asistenciales (44). Los servicios de salud mental y de drogodependencias se han desarrollado con frecuencia en paralelo, con modelos de abordaje diversos y en ocasiones confrontados, lo que ha dificultado todavía más el tratamiento de estos pacientes, los cuales tienen dificultades para integrarse en los tratamientos habituales y precisan con frecuencia el diseño de programas específicos (45,46). En muchos de estos pacientes la mayoría de las intervenciones terapéuticas, incluidas las farmacológicas, son poco eficaces mientras persiste el consumo de tóxicos, sin que esto suponga subestimar el valor de las intervenciones propias de la esquizofrenia. El objetivo terapéutico en el tratamiento de la adicción no es siempre la abstinencia total (47), dado que la mera permanencia en el programa se asocia a menor consumo y menos complicaciones médicas.

El tratamiento farmacológico de la adicción es parte del tratamiento y será de poco valor si se descuidan otros componentes psicosociales del abordaje terapéutico. Las medidas psicofarmacológicas deben ser complementadas con otras intervenciones generalmente de orientación cognitiva o conductual, o combinadas. Es necesario en estos pacientes educar sobre el consumo de drogas, los síntomas psíquicos y la medicación, fomentando el cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico. Ciertas estrategias de refuerzo o coercitivas pueden mejorar su cumplimiento y deben aprovecharse, así como medidas psicoterapéuticas para mejorar la adhesión al tratamiento (48,49).

El tratamiento farmacológico de los trastornos asociados a una drogodependencia es en líneas generales semejante al que se realiza en los trastornos sin abuso de sustancias. Como norma, en todo cuadro psicótico se deben prescribir fármacos antipsicóticos o neurolépticos, a dosis terapéuticas. En principio no está contraindicado ningún psicofármaco, aunque su uso en los pacientes duales requiere considerar las posibles interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico con las drogas de abuso o con otros fármacos que reciban estos pacientes. Hay que considerar además la escasa tolerancia a los efectos secundarios de los antipsicóticos y la menor adhesión a la mayoría de los tratamientos que presentan los pacientes con diagnóstico dual comparados con los pacientes esquizofrénicos no consumidores de sustancias (39,50).

TABLA 2. Utilización de antipsicóticos clásicos en drogodependientes.

- En dependientes de cocaína:
 - + Dosis mayores de antipsicóticos clásicos
 - + Mayor frecuencia de uso de anticolinérgicos
 - + Más alteraciones motoras
 - + Mayor riesgo de discinesia tardía
 - + El haloperidol refuerza la acción de la cocaína
 - + Mayor riesgo de abuso de anticolinérgicos
- En dependientes de opiáceos
 - + Puede desencadenarse SAO por haloperidol o risperidona
 - + Recidiva de sintomatología psicótica por alfa2agonistas
 - + Menor dosis durante el consumo o con tratamiento con agonistas
- En consumidores de cannabis:
 - + Potenciación de efecto anticolinérgico
- En dependientes de alcohol
 - + Menos efectos extrapiramidales agudos
 - + Mayor riesgo de discinesia tardía
- En consumidores de tabaco
 - + Dosis mayores de antipsicóticos clásicos
 - + Disminución de efectos sedantes
 - + Riesgo de extrapiramidalismo en la abstinencia de tabaco

Los psicóticos que consumen cocaína precisan dosis mayores de antipsicóticos clásicos (51-53), a la vez que van a precisar con mayor frecuencia el uso de anticolinérgicos que disminuyan el riesgo de alteraciones motoras, más frecuentes entre ellos. La cocaína al intercalar con los neurolépticos aumenta el riesgo de discinesia tardía (54) y de otras alteraciones motoras como distonía aguda (16,34,55-57), posiblemente porque su consumo crónico produce hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Los antipsicóticos clásicos parecen provocar de forma aguda disminución de los efectos de las drogas estimulantes, pero a largo plazo pueden reforzar el consumo de dichas sustancias. Así, algunos estudios

en roedores han mostrado que el tratamiento crónico con haloperidol incrementa el refuerzo de los efectos de la cocaína (58). Estos estudios son congruentes con la experiencia en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos clásicos, que refieren que dosis relativamente modestas de cocaína les producen euforia considerable. El mecanismo por el que se produce este aumento de la respuesta a la cocaína probablemente esté en relación con la *up-regulación* de los receptores postsinápticos de dopamina secundaria al tratamiento con neurolepticos. Por el contrario, se ha descrito como la clozapina (59), la olanzapina (60) y la risperidona (61) disminuyen el deseo de consumo en usuarios de cocaína.

En los dependientes de opiáceos, los neurolepticos clásicos de alta potencia como el haloperidol pueden desencadenar un síndrome de abstinencia a opiáceos al inicio del tratamiento antipsicótico, por lo que se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos (41,62). También se ha descrito que la risperidona a altas dosis puede precipitar síndrome de abstinencia a opiáceos sin que se modificase la dosis de opiáceo, que revirtió al retirar el antipsicótico (63).

Durante el tratamiento de la abstinencia de opiáceos, los fármacos alfa2agonistas pueden producir un incremento de la inquietud e inducir, cuando se retiran, una recidiva de la sintomatología psicótica. Por ello, al realizar la desintoxicación en psicóticos dependientes de opiáceos es preferible utilizar antipsicóticos y benzodiacepinas. Los programas de mantenimiento con agonistas son los indicados en los psicóticos con consumo de opiáceos. En los pacientes con metadona y sintomatología psicótica es posible incrementar la dosis de metadona para utilizar su efecto antipsicótico (43) además de añadir neurolepticos o incrementar la dosis de éstos (62). Estos pacientes también pueden recibir tratamientos con naltrexona, dado que este fármaco no solo no empeora la psicosis, sino que incluso se han descrito efectos beneficiosos en algunos pacientes (64). Sin embargo, las dificultades de retención hacen recomendable en la mayoría de los pacientes la utilización de programas de agonistas.

Pueden ser relevantes los efectos anticolinérgicos del cannabis en la efectividad de los antipsicóticos ya que esa sustancia revierte algunos de los efectos de los fármacos, provocando mejoría en la actividad general de estos pacientes (65); se ha descrito un síndrome colinérgico en un esquizofrénico consumidor de cannabis y de anticolinérgicos durante la abstinencia de cannabis (66). Por ello debe evitarse el uso de anticolinérgicos en los consumidores de esta sustancia.

Los dependientes de alcohol parecen presentar menos efectos extrapiramidales agudos, en comparación con los no dependientes (32), y precisar dosis menores de antipsicóticos clásicos como la flufenacina (52). Sin embargo, el consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de una discinesia tardía (54,67).

Los fumadores de tabaco y los consumidores de cafeína pueden requerir mayores dosis de antipsicóticos (68,69), en el caso del tabaco posiblemente por incrementar el metabolismo de los antipsicóticos. El tabaco mejora la función cognitiva de la esquizofrenia y los déficit inducidos por antipsicóticos clásicos como el haloperidol, lo que puede potenciar su uso en los pacientes que los toman (70-72); se ha informado déficit de los receptores nicotínicos en la esquizofrenia (73). Por otra parte, el tabaco puede disminuir los efectos sedantes y la hipotensión producida por la clorpromacina (69), además de disminuir sus efectos extrapiramidales (68). Este efecto terapéutico del tabaco apoyaría su elevado consumo entre los psicóticos en tratamiento con antipsicóticos clásicos, aunque parece que la prevalencia del consumo de tabaco es igual en los primeros brotes que en la esquizofrenia crónica, por lo quizá sea la psicosis y no su tratamiento lo que induce el elevado consumo de tabaco (74). Algunos autores recomiendan precaución con la supresión brusca del tabaco, dado que los fumadores suelen usar más dosis de neurolepticos y tienen menos extrapiramidalismo (68); la abstinencia de tabaco puede conducir a un aumento del extrapiramidalismo (75). Sin embargo, el uso de antipsicóticos atípicos puede favorecer el descenso del consumo de tabaco, por bloquear los efectos de la nicotina o por incrementar los niveles plasmáticos de nicotina mediante una interacción farmacocinética (76).

La elección de un antipsicótico (tipo, dosis de inicio y de mantenimiento, retiro) precisa considerar la sintomatología presentada, el tipo de dependencia, las respuestas previas al tratamiento, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente por una medicación determinada y la vía de administración prevista.

Los efectos secundarios más frecuentes en las medicaciones antipsicóticas clásicas de alta potencia consisten en efectos extrapiramidales (parkinsonismo, distonía aguda, acatisia, discinesia tardía); en efectos anticolinérgicos (hipotensión, sequedad de mucosas, estreñimiento, retención urinaria, alteraciones de la acomodación visual) en los antipsicóticos clásicos de baja potencia. Entre los antipsicóticos clásicos, se recomienda utilizar neurolepticos de alta potencia, por producir menor hipotensión ortostática, taquicardia, sedación y efectos anticolinérgicos que pueden potenciarse por algunas drogas como el cannabis y la cocaína (77).

Los efectos secundarios más frecuentes de la clozapina son agranulocitosis, sedación y aumento de peso. Los nuevos antipsicóticos producen menos efectos extrapiramidales, con menor acatisia, pero causan importante ganancia de peso. La olanzapina produce pocos efectos adversos, siendo los más

frecuentes sequedad de boca, sedación y aumento del apetito y de peso (78,79).

Comparada con la risperidona, la olanzapina causa mayor ganancia de peso pero menor hiperprolactinemia (80,81). Los efectos secundarios asociados con risperidona a dosis bajas son escasos a nivel motor, pero a dosis más altas (superiores a 6 mg/día) presenta distinto perfil de efectos secundarios, con mayor riesgo de producir síntomas extrapiramidales (82). A estas dosis, la risperidona produce más acatisia y otros efectos extrapiramidales que la olanzapina, y sus usuarios precisan con frecuencia fármacos anticolinérgicos (83).

Todos los antipsicóticos, con más frecuencia los de alta potencia, pueden provocar un síndrome neuroléptico maligno, efecto raro pero muy grave.

Aunque los efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos a nivel extrapiramidal son menores que los de antipsicóticos clásicos, no son fármacos inocuos: se ha descrito la aparición de síndrome neuroléptico maligno tras la utilización de clozapina (84), de 9 mg/día de risperidona (85) y de 10 mg/día de olanzapina (86-88). En algunos de estos casos los pacientes habían presentado previamente síndrome neuroléptico maligno con haloperidol (86).

También se ha referido aparición de distonía y discinesias al suspender la clozapina, en pacientes con historia de síntomas extrapiramidales por otros antipsicóticos (89). Estos autores recomiendan, para evitar su aparición, disminuir lentamente la clozapina, añadir anticolinérgicos si aparece y reintroducir la clozapina o un antipsicótico atípico. Se ha descrito la aparición de discinesia tardía y otros efectos extrapiramidales tras risperidona (90-94), tras olanzapina (95-98) y tras su utilización conjunta (99).

Sin embargo, el riesgo de producir discinesia tardía es mucho menor con los antipsicóticos atípicos que con los clásicos, como se refleja en un estudio que compara 5-20 mg/día de olanzapina con haloperidol (100). Por ello la olanzapina se ha utilizado para el tratamiento de la distonía y discinesia tardía (101-105) y discinesia respiratoria (106).

Respecto a la hepatotoxicidad, ésta es baja, aunque ha sido descrita en relación con la risperidona, que parece inducir aumento de transaminasas (107,108).

Deben evitarse las dosis muy elevadas (megadosis) de neurolépticos, pues la acatisia u otros efectos adversos pueden llevar al adicto a consumir como forma de controlar estos síntomas, además de favorecer el incumplimiento del tratamiento. Sin embargo, en el tratamiento de la psicosis en los consumidores de estimulantes y de alcohol han de utilizarse antipsicóticos clásicos a dosis más elevadas de las habituales, y el uso de fármacos anticolinérgicos se realiza con mayor frecuencia que entre los no adictos (53,55,57,109). Los adictos a opiáceos y estimulantes presentan hipersensibilidad a diversos efectos secundarios de los neurolépticos, como la acatisia. Por ello se utilizan con mucha frecuencia los antiparkinsonianos, a pesar de que estos fármacos pueden convertirse en droga de abuso, dado que parecen mejorar algunos síntomas negativos y poseen efecto euforizante (110). Siempre que sea posible se deben administrar medicaciones con un bajo potencial de abuso y una relativa seguridad en las sobredosis, por lo que es preferible minimizar el uso de anticolinérgicos (111).

Han de evitarse las dosis subterapéuticas, utilizando la dosis mínima eficaz, dosis que no es probable que cause efectos secundarios graves. Esta dosis ha de individualizarse, pero suele ser de 5-40 mg/día para el haloperidol, de 300-1 000 mg de clorpromazina, de 30-200 mg de zuclopentixol, de 4-12 mg de risperidona, de 10-30 mg de olanzapina, de 150-900 de quetiapina, 100-900 de clozapina (112).

Los factores antes señalados (efectos extrapiramidales, necesidad de antiparkinsonianos, potenciación del efecto de euforizantes, etc.) han potenciado en pacientes con patología dual la utilización de antipsicóticos atípicos, primero la clozapina (109,113) y más recientemente los llamados antipsicóticos atípicos como la olanzapina, risperidona o quetiapina (114-119).

La clozapina ha sido utilizada por la escasa incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, cierta mejoría sobre los síntomas negativos y cognitivos y posible atenuación del deseo de consumir drogas, bien por su actuación sobre el sistema dopaminérgico, bien por el antagonismo serotoninérgico central (9,109,120). Además, el consumo de drogas no influye negativamente en la respuesta a la clozapina (109), excepto la cafeína, cuya abstinencia puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, por interacción en el citocromo CYP1A2 (121). La clozapina debe utilizarse en los pacientes duales con el mismo rigor que en los pacientes con un solo diagnóstico. La posibilidad de discrasias sanguíneas (agranulocitosis) hace que este fármaco precise actualmente, para su utilización, controles hemáticos rigurosos, semanalmente las 16 primeras semanas y mensualmente durante el resto del tratamiento, llevando el paciente y el médico una cartilla con los datos del hemograma. Por ello en prácticamente ningún caso la clozapina se utiliza de primera elección; su uso queda relegado a pacientes refractarios a otros tratamientos, bajo estrecha supervisión del especialista.

La olanzapina ha sido utilizada con buenos resultados en consumidores con esquizofrenia resistente (114), en psicosis por metanfetaminas (115) y en trastorno psicótico inducido por cannabis (118). Otros estudios utilizan risperidona en psicosis por anfetaminas (116) y abuso de inhalantes (117).

El margen de seguridad de estos fármacos es muy alto; hay informes sobre ingestas de 800 mg de olanzapina (122) e incluso de 1 110 mg (123), de las que se recuperaron en 24 horas sin secuelas.

Los antipsicóticos atípicos, por tanto, son eficaces en los síntomas de la psicosis. Producen escasas alteraciones cognitivas y menos efectos secundarios que los clásicos, mejorando la calidad de vida de estos pacientes (124,125). Su buena tolerancia y perfil de escasos efectos secundarios a dosis clínicamente eficaces, principalmente de efectos extrapiramidales, los convierten en fármacos de primera elección en el tratamiento de estos pacientes, dentro de las características diferenciadoras de cada fármaco (112).

2. TRASTORNOS DE CONDUCTA EN TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

a. Epidemiología

Los trastornos de la personalidad presentan una elevada prevalencia (alrededor del 5-15%) en la población general (126). La dificultad para el correcto diagnóstico del trastorno de personalidad aumenta en la población drogodependiente (127). Estos pacientes presentan importantes alteraciones de su comportamiento, de las relaciones interpersonales y de la afectividad derivadas directa o indirectamente de los efectos de las sustancias y del estilo de vida que llevan. Estos comportamientos pueden desaparecer una vez que el sujeto se encuentra abstinentemente, lo que indicaría que se trata más de aspectos circunstanciales que estructurales de su personalidad. A pesar de ello, los estudios epidemiológicos destacan la gran prevalencia de comorbilidad de los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de personalidad (128), aunque no se ha podido establecer un patrón de personalidad adictivo.

En los trastornos de personalidad parece frecuente el consumo de sustancias, principalmente en algunos de ellos, como el antisocial y el trastorno límite (129).

En muestras de sujetos con trastorno límite de personalidad se han referido prevalencias muy dispares, de 11% (130) hasta 67% de trastornos por uso de sustancias (131). La frecuencia parece ser superior a la de la población general y predominan la dependencia de alcohol y opiáceos (131).

Parece existir elevada prevalencia de diversos trastornos de personalidad en adictos, principalmente de trastornos antisocial y límite, aunque hay discrepancias sobre las cifras por las dificultades que plantea el diagnóstico de estos trastornos en dependientes de drogas (132,133). La prevalencia de trastornos de personalidad en dependientes de opiáceos puede alcanzar cifras de 37% (134) hasta 65% (135,136); en dependientes de cocaína, de 53% (137) a 74% (138); y en grupos con diversas dependencias de drogas las cifras siguen siendo superiores al 50% (139,140). En la dependencia de alcohol, los datos parecen más discrepantes y menor la frecuencia de estos trastornos, con prevalencia del 11% (141) hasta el 46% (139).

b. Repercusión en la clínica

El diagnóstico de trastorno antisocial y límite en dependientes de drogas es complicado por la dificultad en diferenciar los rasgos centrales sociopáticos de las conductas asociadas al consumo de sustancias y las conductas antisociales como consecuencia de este consumo (137).

La presencia del trastorno de personalidad antisocial se ha relacionado con mayor severidad de la dependencia de drogas (ya sean opiáceos, cocaína o alcohol), más consecuencias adversas (como problemas médicos, sociales y legales), aparición más precoz de la dependencia, progresión más rápida en el consumo y los problemas derivados, más consumo de otras drogas, más trastornos psiquiátricos, más conductas autodestructivas y peor evolución (131,136,137,142). La presencia de un trastorno de personalidad en adictos produce un distinto patrón del uso de las sustancias, con mayor uso compulsivo, mayor politoxicomanía, más psicopatología asociada y mayor nivel de impulsividad, aislamiento e insatisfacción con sus vidas (140). El consumo de drogas en individuos con trastornos de personalidad favorece los ingresos por tener mayor gravedad psicopatológica (143). Este trastorno de personalidad puede conllevar mayor riesgo de consumo de drogas por vía intravenosa (144) y de presentar anticuerpos para la infección por HIV (145,146).

c. Tratamiento

Ambos trastornos repercuten mutuamente en el tratamiento. La presencia de un trastorno de personalidad puede complicar el tratamiento de la dependencia de drogas disminuyendo la adhesión (140). Más aun que en otras patologías es fundamental el mantener la vinculación del paciente con el programa, fomentando la alianza terapéutica y la adhesión. Las dificultades provienen de los propios profesionales y de las características de personalidad y estilo cognitivo de los pacientes (127). El tratamiento es complejo y requiere un programa altamente estructurado. Se recomienda que tengan un

control conductual estricto y una estructura firme, enfatizando el «aquí y ahora», confrontándolo con las dificultades actuales.

Los psicofármacos presentan una eficacia limitada en los trastornos de personalidad; sin embargo, frecuentemente se recurre a ellos con una indicación sintomática. Por ello muchos de estos pacientes acaban con diversas combinaciones de psicofármacos.

Los antipsicóticos se utilizan con frecuencia en los trastornos paranoide, esquizoide, antisocial y límite (112). Se usan para el tratamiento de síntomas psicóticos transitorios y para modular algunas de las alteraciones conductuales.

El tipo y la dosis de antipsicótico usados en los trastornos de personalidad para el tratamiento de síntomas psicóticos en la fase aguda son semejantes a los utilizados en los trastornos psicóticos. El tiempo de utilización suele ser menor, al igual que las dosis de mantenimiento, siempre en función de la respuesta y tolerancia al fármaco.

Es frecuente la utilización de antipsicóticos para provocar sedación y controlar episodios de agitación psicomotriz. Los síntomas a tratar en estos pacientes son ansiedad, irritabilidad, aumento de la agresividad, deterioro del control de impulsos, ya sea por efecto directo de la sustancia o bien por el síndrome de abstinencia (112). Se ha utilizado la olanzapina en pacientes con personalidad borderline y esquizotípica para mejorar síntomas como el psicoticismo, la irritabilidad y la angustia (147). La desorganización cognitiva y conductual puede tratarse con antipsicóticos convencionales o atípicos (olanzapina, risperidona) (112). La elección del antipsicótico en drogodependientes con trastorno de personalidad precisa consideraciones parecidas a las de los psicóticos drogodependientes. El riesgo de efectos extrapiramidales, que potencian el abandono del tratamiento, hace que los antipsicóticos atípicos sean de elección en estos pacientes, ajustando la dosis al síntoma a tratar. En líneas generales, la dosis utilizada es mucho menor para tratar síntomas conductuales que para tratar síntomas psicóticos.

3. DEPENDENCIA DE COCAINA

a. Epidemiología

El consumo de cocaína se ha convertido en un importante problema de salud pública. En los últimos años parece aumentar el consumo de drogas estimulantes, como la cocaína, con formas de utilización más poderosas (base, crack); los estudios epidemiológicos reflejan este hecho y la mayor prevalencia en varones, si bien son las mujeres las que presentan proporción más alta de trastornos psicopatológicos (148-150). Sin embargo, la generalización de su uso hace que aumente el consumo social de cocaína entre las mujeres, con patrones de consumo semejantes a los de los varones. La mayoría de las personas que consumen cocaína tienen entre 20 y 35 años, con edad de inicio entre 15 a 25 años y relación hombre:mujer de 3:1 (151-154).

Al estudiar la prevalencia de consumo de cocaína encontramos que, según los datos del amplio estudio ECA (2), la prevalencia global o a lo largo de la vida es de 6.1% para el abuso o dependencia de drogas ilegales y de 0.2% para la cocaína. El DSM IV (155) ofrece una prevalencia global del 0.2% para la dependencia de cocaína. En nuestro medio se refiere una prevalencia de 0.6- 2.3% de adictos a cocaína entre la población de 15 a 44 años y que el 3.3% la ha consumido en alguna ocasión (148,156).

b. Tratamiento con antipsicóticos

La intoxicación por cocaína puede producir síntomas paranoides. Aunque los antipsicóticos muestran cierta eficacia, la mayoría de los pacientes se recupera en unas horas y no requieren tratamiento específico. Aquellos con marcada agitación pueden sedarse con benzodiazepinas o antipsicóticos de acción sedante (47,156). Los estudios en animales aconsejan evitar los bloqueantes adrenérgicos y los antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la intoxicación aguda por cocaína (157,158).

Diversos estudios tratan de encontrar fármacos que atenúen los efectos euforizantes de la cocaína, estudiándose entre ellos diversos neurolépticos, sin resultados concluyentes (159). Así los antipsicóticos clásicos como el haloperidol parecen provocar de forma aguda disminución de los efectos de las drogas estimulantes, pero a largo plazo pueden reforzar el consumo de dichas sustancias (58). El mecanismo por el que se produce este aumento de la respuesta a la cocaína probablemente esté en relación con la *up-regulación* de los receptores postsinápticos de dopamina secundaria al tratamiento con neurolépticos. Por el contrario, se ha descrito como la clozapina (59), la olanzapina (60) y la risperidona (61) disminuyen el deseo de consumo en consumidores de cocaína. Sin embargo, hay discrepancia sobre estos efectos (47,154). Se discute la utilidad de fármacos en la abstinencia de cocaína (111,160). La hipersensibilidad del autorreceptor de dopamina se ha relacionado con el síndrome de abstinencia; por ello se ha supuesto que algunos antipsicóticos pueden ser útiles en la abstinencia aguda, aunque posteriormente, en la abstinencia crónica, podrían aumentar el deseo de consumo. Uno de los antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos utilizados como agentes bloqueantes de la euforia ha sido el zuclopentixol, con resultados poco concluyentes (161).

Al estudiar la influencia de la cocaína sobre el riesgo de efectos extrapiramidales en el uso de antipsicóticos, algunos refieren que el abuso crónico de cocaína no es un riesgo de parkinsonismo en los que reciben terapia antipsicótica a largo plazo (162), mientras que otros refieren que sí aumenta el riesgo de distonía aguda por neurolepticos (57).

4. TRASTORNOS DE CONDUCTA EN DETERIORO COGNITIVO

a. Epidemiología

La estrecha asociación en nuestro medio de dependencia e infección por HIV, y la afectación que este virus produce en el SNC (163,164), son la causa de la elevada frecuencia en la clínica de pacientes adictos con deterioro cognitivo. La infección por HIV produce diferentes síndromes psiquiátricos asociados a la evolución de la enfermedad o como primera expresión de la infección. El Complejo Demencia-Sida es la alteración más frecuente del SNC y se manifiesta por disfunción cognitiva, motriz y conductual; suele aparecer después de la presentación de infecciones oportunistas que caracterizan la enfermedad avanzada, pero sólo ocasionalmente en pacientes asintomáticos. Las alteraciones conductuales más frecuentes en las primeras fases este cuadro son cambios en la personalidad, con apatía y aplanamiento de la respuesta emocional que puede ser confundido con un síndrome depresivo. También pueden aparecer alteraciones de la conducta en relación con sintomatología psicótica. En fases avanzadas, los problemas de conducta son los derivados de un deterioro cognitivo global (165-168).

En nuestro país, 65 de cada 100 pacientes con infección por HIV son adictos a drogas (169,170). Según datos del Plan Nacional sobre Drogas, a finales de 1997 había unos 56 000 adictos en PMM, de los que más del 40% eran HIV+ (171).

Respecto de los efectos neuropsicológicos de las distintas sustancias psicoactivas, se ha referido que el cannabis parece inocuo y el LSD y los psicoestimulantes producen pequeñas alteraciones cognitivas; pero sobre los efectos cognitivos del consumo de cocaína los estudios son escasos (172). El consumo de cocaína se asocia con lesiones cerebrales isquémicas, que pueden producir secuelas cognitivas. Los defectos cognitivos de los dependientes de opiáceos están menos estudiados. En poliadictos se ha observado algún deterioro neuropsicológico en un porcentaje relevante de individuos con dificultades en la percepción visuoespacial, la resolución de problemas, el razonamiento abstracto y la rapidez psicomotriz (173). Son numerosos los estudios sobre los efectos neuropsicológicos del alcohol, aunque existen controversias sobre el papel de éste en el deterioro cognitivo observado en los alcohólicos (174,175).

b. Tratamiento

Los antipsicóticos son prescritos con frecuencia en pacientes con infección por HIV para el tratamiento de problemas psiquiátricos concurrentes, o bien para control de trastornos de conducta en delirium u otros trastornos orgánicos cerebrales. La frecuente utilización de antirretrovirales junto con su complejidad hacen imprescindible valorar las interacciones con los psicofármacos.

El tratamiento simultáneo de clozapina con análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina) puede potenciar la toxicidad hematológica de ambos fármacos, por lo que su uso conjunto deberá ser evitado, o permitido bajo controles hematológicos muy rigurosos (176).

El ritonavir (inhibidor de la proteasa) inhibe el metabolismo de antipsicóticos como clorpromazina, perfenazina, tioridazina, haloperidol, risperidona y olanzapina; de este modo multiplica por 1.5-3 las concentraciones plasmáticas del antipsicótico por lo que deben usarse con precaución. También inhibe el metabolismo de pimozide y clozapina, aumentando de forma importante la concentración plasmática de estos fármacos, por lo que ambos se contraindican en asociación con ritonavir (176-178). El pimozide está contraindicado también con el resto de los inhibidores de la proteasa y con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden disminuir la concentración plasmática del haloperidol.

La clorpromazina, perfenacina, tioridazina, clozapina, risperidona y olanzapina no interactúan con los inhibidores de la proteasa (excepto el ritonavir) ni con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (176).

La sensibilidad aumentada de los pacientes con HIV a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos bloqueantes de la dopamina hacen que se utilicen con cautela a la hora de dar dosis altas de antipsicóticos como el haloperidol. A dosis bajas, estos antipsicóticos pueden ser seguros y eficaces (179). Los antipsicóticos atípicos han sido utilizados con buenos resultados en el manejo de la agitación en demencia HIV con síntomas psicóticos (180-182).

El delirium en pacientes drogodependientes ha de tratarse, al igual que en pacientes no

drogodependientes, en función de los síntomas y la tolerancia a los efectos secundarios. Los antipsicóticos son la medicación de elección en el tratamiento del delirium, y en el tratamiento de la agitación y los síntomas psicóticos en pacientes con enfermedades médicas (183,184), donde es más útil usar fármacos antipsicóticos que benzodiazepinas. Cada vez es más frecuente el uso de los nuevos antipsicóticos en el tratamiento del delirium. Así se utiliza la olanzapina en pacientes hospitalizados con delirium (es mejor tolerada que el haloperidol) (185), en delirium durante su estancia en UVI (186) y en delirium en pacientes con cáncer (fue bien tolerado por estos pacientes, que previamente habían presentado síndrome extrapiramidal tras haloperidol) (187). La demencia en pacientes drogodependientes ha de considerarse de forma semejante a la de pacientes no drogodependientes, valorándose los síntomas y la tolerancia a los efectos secundarios. El tratamiento de la agitación y psicosis de los pacientes con demencia requiere antipsicóticos a veces durante períodos prolongados. Los ensayos iniciales de los nuevos antipsicóticos sugieren que producen un riesgo bajo o nulo de efectos extrapiramidales para los pacientes dementes, así como de acatisia, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. Los nuevos antipsicóticos y la clozapina pueden ser útiles, incluso a dosis bajas, en los síntomas psicóticos de las demencias, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy y Alzheimer que sean sensibles a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos convencionales (188). La utilización de nuevos antipsicóticos en la enfermedad de Alzheimer es cada vez más frecuente. Así la risperidona a dosis de 1 mg/día se ha mostrado útil para tratar los síntomas psicóticos, afectivos y los trastornos de la conducta, disminuyéndose los síntomas extrapiramidales que aparecían con antipsicóticos clásicos (189,190), aunque casi la mitad de los pacientes presentaron algún síntoma extrapiramidal (191). También la olanzapina ha sido muy útil, bien tolerada y beneficiosa en reducir la aparición de síntomas psicóticos en el Alzheimer (192). En la enfermedad de Parkinson, además de la clozapina han sido utilizados los nuevos antipsicóticos (193-197).

No es aconsejable el uso sistemático de fármacos anticolinérgicos correctores y si se administran debe hacerse con precaución a fin de evitar su alto riesgo de producir cuadros confusionales (183,198). También en demencia el riesgo de producir discinesia tardía es mucho menor con los atípicos que con los antipsicóticos clásicos, como se refleja en un estudio que los compara con haloperidol (190).

Asimismo, cada vez es más frecuente el uso de atípicos para trastornos de conducta en pacientes con retraso mental límite (199) o retraso mental moderado y profundo (200); son bien tolerados por estos pacientes, con pocos efectos extrapiramidales (201,202).

BIBLIOGRAFIA

1. Stowell RJ. Dual diagnosis issues. *Psychiatr Ann* 1991; 21: 98-104.
2. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8.
3. Weller MP, Ang PC, Latimer-Sayer DT, Zachary A. Drug abuse and mental illness. *Lancet* 1988; 1: 997.
4. Brady KT, Anton R, Ballanger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1164-7.
5. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 224-30.
6. Shaner A, Khalsa ME, Roberts L, Wilkins J, Anglin D, Hsieh S. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 758-62.
7. Chouljian TL, Shumway M, Balancio E, Valdes E, Surber R. Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. *Annals Clinical Psychiatry* 1995; 7: 19-24.
8. Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationship between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 13-20.
9. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 3: 26-30.
10. Arias F, Padin JJ, Fernandez-Gonzalez MA. Consumo y dependencia de drogas en la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1997; 25(6): 379-89.
11. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, y col. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illnesses in south London. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 612-9.
12. Allebeck P, Adamsson C, Engstrom A. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 21-4.
13. Ochoa E, Vicente N. Esquizofrenia en una población de adictos a opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatría Biológica* 1996; 3: 85-9.
14. Limbeek JV, Wouters L, Kaplan CD, Geerlings PJ, Alem VV. Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *J Subst Abuse Treat* 1992; 9: 43- 52.
15. Pérez de los Cobos J, Casas M. Opiáceos y Esquizofrenia. En: *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. En: M Casas (ed). Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 1992; 91-104.
16. Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, Ballenger JC. Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 509-12.
17. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 473- 80.

18. Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP, Shannon DM. Psychiatric symptomatology in crack cocaine abusers. *J Ner Ment Dis* 1994; 182: 564-9.
19. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 43-51.
20. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 13-21.
21. LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacol* 1995; 121: 407- 27.
22. Westermeyer J. Schizophrenia and substance abuse. En: Tasman A, Riba MB (eds). *Review of psychiatry*. Vol. 11. Washington: American Psychiatric Press; 1992.
23. Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 552-3.
24. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 127-130.
25. Serper MR, Alpert M, Trujillo M. Recent cocaine use decreases negative signs in acute schizophrenia: a case study over two consecutive admissions. *Biol Psychiatry* 1996; 39(9): 816-8.
26. Nuñez LA. Consumo de cannabis en sujetos esquizofrénicos. *Adicciones* 1998; 10: 239-45.
27. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 408-14.
28. Newman R, Miller N. Substance abuse and psychosis. *Current Op Psychiatr* 1992; 5: 25-8.
29. Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, Cornelius MD, Fabrega H, Ehler JG, y col. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 358-64.
30. Mueser KT, Drake RE, Miles KM. The course and treatment of substance use disorder in persons with severe mental illness. *NIDA Res Monogr* 1997; 172: 86-109.
31. Neeleman J, Farrell M. Suicide and substance misuse. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 303-4.
32. Soni SD, Brownlee M. Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 272-6.
33. Ayuso-Gutierrez JL, del Rio J. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28: 199-206.
34. Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 31-7.
35. Gerding LB, Labbate LA, Measom MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 38(1): 71-5.
36. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992; 22: 379-88.
37. Hall W, Farrell M. Comorbidity of mental disorders with substance misuse. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 4-5.
38. Bartels SJ, Teague GB, Drake RE, Clark RE, Bush PW, Noordsy DL. Substance abuse in schizophrenia: Service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 227-32.
39. Martínez MJ, Varo JR, Aguinaga M, Calcedo A. Consumo de cannabis y alcohol como factores pronósticos en la evolución a corto plazo de la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1995; 23: 189-92.
40. Drake RE, Wallach MA. Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hospital Community Psychiatry* 1993; 44: 780-2.
41. Pérez de los Cobos J, Casas M. Toxicomanías y trastornos psíquicos concomitantes: El consumo de drogas en la esquizofrenia. En *Nuevas Perspectivas en Psiquiatría Biológica*. Ed. Cervera S. y Martínez-Villa E, Eurograf, Pamplona, 1995; 677-93.
42. Schumauss C, Yassouridis A, Emrick HM. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1340-42.
43. Brizer DA, Hartman N, Sweeney J, Millman RB. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1106-7.
44. Johnson S. Dual diagnosis of severe mental illness and substance misuse: a case for specialist services?. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 205-8.
45. Nigam R, Schottenfeld R, Kosten TR. Treatment of dual diagnosis patients: a relapse prevention group approach. *J Subst Abuse Treat* 1992; 9: 305-9.
46. Crawford V. Comorbidity of substance misuse and psychiatric disorders. *Current Opinion Psychiatry* 1996; 9: 231-4.
47. American Psychiatric Association. *Directrices para la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con trastornos por consumo de sustancias*. Barcelona: Edika Med, 1997.
48. Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Miner CR. A prospective study of integrated outpatient treatment for substance-abusing schizophrenic patients. *Am J Addictions* 1995; 4: 33-42.
49. Mowbray CT, Solomon M, Ribisl KM, Ebejer MA, Deiz N, Brown W, et al. Treatment for mental illness and substance abuse in a public psychiatric hospital. *J Subst Abuse Treat* 1995; 12: 129-39.
50. Miller L, Guttman. The integration of pharmacological therapy for comorbid psychiatric and addictive disorders. *J Psychoactive Drugs* 1997; 29: 249-54.
51. Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 495-8.
52. D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995; 21: 257-65.
53. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse.

- Schizophr Bull 1997; 23(2): 215-28.
54. Bailey L, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 177-81.
 55. Satel SL, Swann AC. Extrapyramidal symptoms and cocaine abuse (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 347.
 56. Sevy S, Kay SR, Opler LA, Van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 642-8.
 57. Van Harten PN, Van Trier JC, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 128-30.
 58. Kosten TA. Enhanced neurobehavioral effects of cocaine with chronic neuroleptic exposure in rats. *Schizophrenia Bull* 1997; 23: 203-13.
 59. Kosten TA, Nestler FJ. Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference. *Life Science* 1994, 55: 9-14.
 60. Meil WM, Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol* 1997; 340: 17-26.
 61. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 984.
 62. Avila JJ, Alvarez A. Tratamiento de los trastornos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos. *Monografías Psiquiatría* 1999; 4: 41-8.
 63. Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(3): 265-7.
 64. Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F. Naltrexone in chronic negative schizophrenia. *Clin. Neuropharm.* 1992; 15 (suppl. 1): 56A- 7A.
 65. Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Act Psychiatr Scand* 1984; 69: 162-74.
 66. Tandon R, Dutchak D, Greden JF. Cholinergic syndrome following anticholinergic withdrawal in a schizophrenic patient abusing marijuana. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 712-4.
 67. Duke PJ, Pantelis C, Barnes TRE. South Westminister Schizophrenia Survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 630-6.
 68. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-94.
 69. Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, y col. Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 533- 8.
 70. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacol.* 1996; 15: 429-36.
 71. Lee C, Frangou S, Russell MAH, Gray JA. Effect of haloperidol on nicotine-induced enhancement of vigilance in human subjects. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 253-7.
 72. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1995; 119: 124-6.
 73. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 98-106.
 74. McEvoy JP, Brown S. Smoking in first-episode patients with schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1120-1.
 75. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature. *Schizophr Res* 1996; 22: 133-41.
 76. George TP, Sermyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-6.
 77. Siris SG. Substance abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1992, 180: 595-6.
 78. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 8: 26-30.
 79. Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 8: 21-8.
 80. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21: 20-4.
 81. Gupta S, Droney T, Al-Samarrai S, Keller P, Frank B. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(3): 273-5.
 82. Conley RR. Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 8: 20-3. Discussion 24-5.
 83. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10): 658-63.
 84. DasGupta K, Young A. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991; 52, 105-7.
 85. Aguirre C, García JC, Mendibil B. Síndrome neuroléptico maligno asociado a risperidona. *Med Clin Barc* 1998; 110(6): 239.
 86. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Alberque C, Landis T. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(1): 101-2.
 87. García MM, Cipres L, de Cendra E, Vilalta J. Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina. *Med Clin Barc* 1999; 113(6): 239.
 88. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome after the initiation of olanzapine [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(5): 477-8.
 89. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(9): 472-7.

90. Campbell M. Risperidone-induced tardive dyskinesia in first-episode psychotic patients [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(3): 276-7.
91. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E. Risperidone-induced tardive dyskinesia [letter]. *Am J Psychiatry* 1999; 156(8): 1290.
92. Silberbauer C. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(2): 68-9.
93. Kumar S, Malone DM. Risperidone implicated in the onset of tardive dyskinesia in a young woman. *Postgrad Med J* 2000; 76(895): 316-7.
94. Carroll NB, Boehm KE, Strickland RT. Chorea and tardive dyskinesia in a patient taking risperidone [letter]. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(7): 485-7.
95. Ananth J, Kenan J. Tardive dyskinesia associated with olanzapine monotherapy [letter]. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(12): 870.
96. Dunayevich E, Strakowski SM. Olanzapine-induced tardive dystonia [letter]. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10): 1662.
97. Landry P, Cournoyer J. Acute dystonia with olanzapine [letter]. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 384.
98. Herran A, Vazquez-Barquero JL. Tardive dyskinesia associated with olanzapine [letter]. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 72.
99. Snodgrass PL, Labbate LA. Tardive dyskinesia from risperidone and olanzapine in an alcoholic man. *Can J Psychiatry* 1999; 44(9): 921.
100. Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 4: 21-6.
101. Jaffe ME, Simpson GM. Reduction of tardive dystonia with olanzapine [letter]. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 2016.
102. Almeida OP. Olanzapine for the treatment of tardive dyskinesia [letter]. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 380-1.
103. Littrell KH, Johnson CG, Littrell S, Peabody CD. Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(3): 279-80.
104. Lykouras L, Malliori M, Christodoulou GN. Improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(4): 367-8.
105. Soutullo CA, Keck PE Jr, McElroy SL. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(1): 100-1.
106. Gotto J. Treatment of respiratory dyskinesia with olanzapine. *Psychosomatics* 1999; 40(3): 257-9.
107. Geller WK, Zuiderwijk PB. Risperidone-induced hepatotoxicity? [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(3): 246-7.
108. Whitworth AB, Liensberger D, Fleischacker WW. Transient increase of liver enzymes induced by risperidone: two case reports [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(5): 475-6.
109. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 385-9.
110. Soler PA. Abuso y dependencia de antiparkinsonianos. En: Casas M, Gutierrez M, San L, eds. *Adicciones a psicofármacos*. Barcelona. Ediciones en Neurociencias, 1993.
111. PSA-R. Trastornos por abuso de sustancias. Autoevaluación y actualización en psiquiatría. 1999.
112. PSA-R. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Autoevaluación y actualización en psiquiatría. 1999.
113. Marcus P, Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1995; 152: 959.
114. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998; 33: 95-101.
115. Misra LK, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 393-4.
116. Jha A, Fourie H. Risperidone treatment of amphetamine psychosis [letter]. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 366.
117. Misra LK, Kofoed L, Fuller W. Treatment of inhalant abuse with risperidone [letter]. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(9): 620.
118. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 177-80.
119. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35(1): 51-68.
120. Tsuang JW, Eckman TE, Shaner A, Marder SR. Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1119-20.
121. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 311-16.
122. Bosch RF, Baumbach A, Bitzer M, Erley CM. Intoxication with olanzapine [letter]. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 304-5.
123. Gardner DM, Milliken J, Dursun SM. Olanzapine overdose [letter]. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1118-9.
124. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: (suppl3) 3-7.
125. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 233-55.

126. De Girolamo G, Reich JH. Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales: trastornos de la personalidad. OMS. Meditor (eds), Madrid 1996.
127. Cervera G, Bolinches F, Valderrama JC. Trastornos de personalidad y drogodependencias. Trastornos adictivos 1999; 1: 991-9.
128. Ekleberry, S. Dual Diagnosis: Adiction and Axis II Personality Disorders. The Counselor, March/April: 1996; 7-13.
129. Toner BB, Gillies LA, Prendergast P, Core FH, Browne C. Substance use disorders in a sample of canadian patients with chronic mental illness. Hosp Community Psychiatry 1992; 43: 251-4.
130. Baxter L, Edell W, Gerner R, y col. Dexamethasone suppression test and axis I diagnoses of inpatients with DSM-III borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 1984; 45: 150-3.
131. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1990; 147: 1002-7.
132. Casas M. Trastornos de personalidad en pacientes adictos a opiáceos. En: Trastornos psíquicos en las toxicomanías. Neurociencias. Barcelona 1993: 305-12.
133. Sánchez E, Tomás V, Climent A. Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos. Adicciones 1999; 11: 221-7.
134. Brooner RK, Herbst JH, Schmidt CW, Bigelow GE, Costa PT. Antisocial personality disorder among drug abusers. Relations to other personality diagnoses and the five-factor model of personality. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 313-9.
135. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 1067-71.
136. San Narciso GI, Gutiérrez E, Saíz PA, González MP, Bascarrán MT, Bobes J. Evaluación de trastornos de personalidad en pacientes heroínómanos mediante el IPDE. Adicciones 2000; 12: 43-6.
137. Carroll KM, Ball SA, Rounsaville BJ. A comparison of alternate systems for diagnosing antisocial personality disorder in cocaine abusers. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 436-43.
138. Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Gunderson JG, Hufford C. Personality disorders in cocaine dependence. Comp. Psychiatry 1993; 34: 145-9.
139. Koenigsberg HW, Kaplan RD, Gilmore MM, Cooper AM. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: Experience with 2.462 patients. Am J Psychiatry 1985; 142: 207-12.
140. Nace EP, Davis CW, Gaspari JP. Axis II comorbidity in substance abusers. Am J Psychiatry 1991; 148: 118-20.
141. Blow FC, Loveland CA, Booth BM, Falcon SP, Friedman MJ. Age-related psychiatric comorbidities and levels of functioning in alcoholic veterans seeking outpatient treatment. Hosp Community Psychiatry 1992; 43: 990-5.
142. Brooner RK, King VL, Kidorf M, y col. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 71-80.
143. Bunt G, Galanter M, Lifshutz H, Castaneda R. Cocaine/"crack" dependence among psychiatric inpatients. Am J Psychiatry 1990; 147: 1542-6.
144. Dinwiddle SH, Reich T, Cloninger CR. Psychiatric comorbidity and suicidality among intravenous drug users. J Clin Psychiatry 1992; 53: 364-9.
145. Gill K, Nolimal D, Crowley TJ. Antisocial personality disorder, HIV risk behavior and retention in methadone maintenance therapy. Drug Alcohol Depend 1992; 30: 247-52.
146. Compton WM, Cottler LB, Spitznagel EL, Ben Abdallah A, Gallagher T. Cocaine users with antisocial personality improve HIV risk behaviors as much as those without antisocial personality. Drug Alcohol Depend, 1998; 49: 239-47.
147. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. Biol Psychiatry 1999; 46(10): 1429-35.
148. SEIT. Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías. Plan Nacional sobre Drogas 1995.
149. Crone B. Gender differences in substance misuse and psychiatric comorbidity. Current Opinion Psychiatry 1997; 10: 194-8.
150. Weiss RD, Martínez-Raga J, Griffin ML, Greenfield SF, Hufford C. Gender differences in cocaine dependent patients: a 6 month follow-up study. Drug Alcohol Depend 1997; 44(1): 35-40.
151. Anta GB, Orta JV, Portela MJ, DeHoz LD. The epidemiology of cocaine in Spain. Drug Alcohol Depend 1993; 34: 45-57.
152. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration and severity of dependence. Br J Psychiatry 1994; 164: 660-4.
153. Schifano F. Cocaine misuse and dependence. Current Opinion Psychiatry 1996; 9: 225-30.
154. Spitz HI, Rosecan JS. Abuso de cocaína. Eds Neurociencias. Barcelona 1990.
155. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª eds. Editorial Masson. Barcelona, España. 1995.
156. Galindo A. Manejo del paciente con dependencia a la cocaína. Trastornos Adictivos 2000; 2: 122-32.
157. Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in chronic cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 107-13.
158. Satel SL, Price LH, Palumbo JM, McDougale CJ, Krystal JH, Gaxin F. Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine dependence: a prospective inpatient study. Am J Psychiatry 1991; 148: 1712-6.
159. Gawin FH. Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? Psychopharmacology (Berl) 1986; 90: 142-3.

160. San L, Arranz B, Ramírez N. Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia de cocaína. *Trastornos Adictivos* 1999; 1: 34-47.
161. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins DE, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24(3): 343-60.
162. Dhopes V, Macfadden A, Maany I, Gamble G. Absence of parkinsonism among patients in long-term neuroleptic therapy who abuse cocaine. *Psychiatr Serv* 1997; 48(1): 95-7.
163. Fenton TW. AIDS related psychiatric disorder. *Brit J Psychiatr* 1987; 151: 579-88.
164. Ochoa E. Psicopatología en pacientes VIH+. *Trastornos Adictivos* 1999; 1: 100-9.
165. Perry SW. Organic mental disorders caused by HIV: update on early diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 696-710.
166. Treisman G, King J, Lyketsos C, Fishman M. Neuropsychiatry and HIV infection. *Curren Opinion Psychiatry* 1994; 7: 102-5.
167. Lozano M, Padín JJ, Buzón L. Trastornos mentales en la infección por VIH-1. *Rev Clin Española* 1996; 11: 774-84.
168. Pérez-Poza A, Pérez-Echeverría MJ, Pascual A, Civeira JM, Día JL. Aspectos psiquiátricos en pacientes con SIDA en el hospital general. *Anales de Psiquiatría* 1998; 14: 411-15.
169. Andres Medina R. Epidemiología del VIH/SIDA en usuarios de drogas en España. Aspectos contextuales. *Adicciones* 1995; 7, 277-98.
170. Vigilancia epidemiológica del SIDA/HIV, situación a nivel nacional y regional. Dirección General de Salud Pública. Informe trimestral nº3, 1998.
171. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Características de los centros con tratamiento de mantenimiento con metadona en España. Madrid 1999.
172. García A, Ezquiaga E. Trastornos neuropsicológicos en toxicómanos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1988; 16: 425-33.
173. Fals-Stewart W; Schafer J. The relationship between length of stay in drug-free therapeutic communities and neurocognitive functioning. *J Clin Psychol* 1992; 48: 539-43.
174. Saunders PA, Copeland JRM, Dewey ME, y col. Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men. Findings from the Liverpool Longitudinal Community Study. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 213-16.
175. Parsons OA. Intellectual impairment in alcoholics: Persistent issues. *Acta Med Scand* 1987; 717 (suppl): 33-46.
176. Mateu G, Cendros P, Martin-Santos R, Torrens M. Fármacos antirretrovirales: interacciones con agentes psicotrópicos y efectos secundarios neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología* 2000; 4: 23-32.
177. Fuerte A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1999; 26: 94-102.
178. Tseng AL, Foisy MM. Significant interacciones with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 44: 190-4.
179. Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patient with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1558-61.
180. Lodge P, Tanner M, McKeogh MM. Risperidone in the management of agitation in HIV dementia [letter]. *Palliat Med* 1998; 12(3): 206-7.
181. Maha A, Goetz K. Risperidone for the treatment of delusional disorder due to HIV disease [letter]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(1): 111.
182. Singh AN, Golledge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997; 42(5): 489-93.
183. PSA-R. Delirium y demencia. Autoevaluación y actualización en psiquiatría. 1999.
184. Breitbart W, Marotta R, Platt MM y col. A doble-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-37.
185. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39 (5): 422-30.
186. Anand HS. Olanzapine in an intensive care unit [letter]. *Can J Psychiatry* 1999; 44(4): 397.
187. Passik SD, Cooper M. Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17(3): 219-23.
188. Salzmar C, Vaccaro B, Lief J, Weiner A. Clozapine in older patients with psychoses and behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3: 26- 33.
189. Barcia D, Giles E, Herraiz M, Morinigo A, Roca M, Rodríguez A. Risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos, afectivos y trastornos de la conducta asociados a demencia tipo Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27(3): 185-90.
190. Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Martinez RA. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (7): 1150-5.
191. Herrmann N, Rivard MF, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10 (2): 220-3.
192. Clark WS, Street JS, Sanger TM, Feldman PD, Breier AF. Olanzapine in the prevention of psychosis among nursing home patients with behavioral disturbances associated with Alzheimer's dementia. APA Chicago 2000.
193. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov*

- Disord 2000; 15(2): 301-4.
194. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(3): 229-33.
 195. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug- induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:201-11.
 196. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapine. *Mov Disord* 1999; 14(6): 1014-6.
 197. Menza MM, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopamimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11(3): 141-4.
 198. Soler Insa PA, Gascón J. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. RTM-II. Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales. 2ª ed. Masson S.A. 1999.
 199. Buitelaar JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically- hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(1): 19-26.
 200. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick Jm. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 229-33.
 201. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(4): 509-16.
 202. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27(3): 313-23.

INTERACCION DE LAS EXIGENCIAS DE TRABAJO EN LA GENERACION DE SUFRIMIENTO MENTAL

Columnista Experto de SIIC
Prof. Mariano Noriega Elío

Especialista en Epidemiología Laboral. Profesor de la Maestría en Ciencias en Salud en el Trabajo, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México DF, México



en colaboración con

Cristina Laurell (Maestría en Medicina Social, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco), **Susana Martínez** (Maestría en Ciencias en Salud en el Trabajo, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco), **Ignacio Méndez** (Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, Universidad Nacional Autónoma de México) y **Jorge Villegas** (Maestría en Medicina Social, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco)

Otro trabajo publicado: «Evaluación psicofisiológica en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa mexicana de autopartes», *Salud de los Trabajadores* 7(1):5-14, Venezuela, 1999.

México DF, México (**especial para SIIC**)

Las exigencias derivadas del trabajo y de la organización laboral tales como demasiado trabajo, supervisión estricta, trabajo peligroso, posiciones forzadas y esfuerzo físico intenso muestran estrecha relación con trastornos mentales, psicosomáticos y fatiga.

RESUMEN

Las actuales condiciones de trabajo y las nuevas formas de organización laboral ejercen diversos efectos en la salud de los trabajadores, lo que obliga a explicarlos con teorías y metodologías más complejas que las tradicionales. Se analizan algunos elementos del proceso de trabajo y la interacción de exigencias laborales como determinantes de trastornos mentales, psicosomáticos y fatiga (TMPF) en trabajadores de una industria mexicana ($n = 830$). Los TMPF representan la tercera parte del total de la patología de estos trabajadores. Se encontró asociación con el tipo de actividad y el área de trabajo. Las exigencias derivadas del trabajo y de la organización laboral tales como demasiado trabajo, supervisión estricta, trabajo peligroso, posiciones forzadas y esfuerzo físico intenso muestran también estrecha relación con estos padecimientos; y, en menor medida, la rotación de turnos y el doble turno. El problema encontrado como más relevante fue la combinación de múltiples exigencias a las que se someten los trabajadores en las condiciones en que laboran. Estas combinaciones se manifestaron en forma de interacción sinérgica o aditiva; la primera potencia el riesgo de que suceda un efecto mórbido, mientras que la segunda lo suma.

Palabras clave: exigencia, trastorno mental, fatiga, interacción, sinergismo.

ABSTRACT

Current working conditions and new ways of organising labour are affecting workers' health in several ways which can only be explained by more complex theories and methodologies than those used traditionally. Some elements of the work process are analysed and the interaction of work demands as determinants of mental and psychosomatic disturbances and fatigue (MPDF) among workers in a Mexican industrial plant ($n=830$). MPDF represent one third of the pathology among these workers. Association was found with the number of years worked, the kind of activity and the work area. Demands related to the job and the organisation of labour, such as too much work, strict supervision, dangerous work, unnatural positions and intense physical hard work are also shown to be closely related to these conditions. The most relevant problem can be seen to be the combination of the many different demands which the workers are subject to in the conditions under which they work. The interaction within the combinations was found to be additive or synergetic. In the last condition the risk of morbid effects increases more than just an additive effect.

Key words: demands, mental disturbance, fatigue, interaction, synergism.

INTRODUCCION

En el transcurso de varios años y desde diversas perspectivas se han hecho notar las consecuencias de la organización del trabajo y el estrés sobre la salud y el bienestar de los trabajadores.¹⁻⁷ En países de América Latina, el interés por tal problemática también ha estado presente desde hace varios años^{8,9} y resulta de importancia en la actualidad, si se considera el efecto que la modernización y la globalización

económica han producido sobre las condiciones laborales de los trabajadores. En efecto, para muchos se han incrementado los riesgos y exigencias de trabajo como resultado de los cambios tecnológicos y sobre todo por las formas de organización del trabajo a que hoy se enfrentan.¹⁰ México no ha sido ajeno a esta situación, y se encuentran numerosos ejemplos de modernización que han pasado por la reconversión tecnológica y la transformación de las relaciones laborales.¹¹ Esta estrategia, orientada ante todo a incrementar la productividad, tuvo inicio hacia fines de la década de los ochenta y se caracterizó por la flexibilización en el uso de la fuerza de trabajo, con la consecuente disminución del control obrero sobre el proceso laboral y la intensificación del trabajo. Esto determinó que se conformaran perfiles de exigencias laborales que se han asociado con un incremento en los problemas de salud física y mental de los trabajadores.¹² El análisis de los problemas de salud derivados de esta nueva situación representa un reto porque su estudio exige ampliar el horizonte desde donde tradicionalmente se han abordado en nuestro país. En primer término, porque significa explorar aspectos del trabajo tales como las exigencias laborales, que no constituyen el punto de atención de la medicina del trabajo o de la psicología, disciplinas que hegemonizan la práctica de la salud en el trabajo en México; además, la nueva situación existente obliga a pensar en fenómenos como la multiexposición laboral y los efectos que ello pudiera acarrear sobre la salud de los trabajadores. En este artículo se analiza la información obtenida en un estudio realizado en una empresa siderúrgica en México que puede considerarse ilustrativa de la situación.

METODOLOGIA

El estudio se llevó a cabo en un grupo de trabajadores varones (n = 830) de una empresa siderúrgica. El 80% tenía menos de 40 años y su promedio de edad era de 32 años, con una desviación estándar de 10.4. Se aplicó una encuesta para uso epidemiológico que incluía la recolección de información sobre exposición a diversas exigencias laborales. Las preguntas se hicieron en un lenguaje apropiado para los obreros, de acuerdo a una indagación previa de cómo se entendía cada problema y qué significaba para cada trabajador. La sección de morbilidad de la encuesta se construyó para captar sintomatología de los daños a la salud relacionados con el proceso de trabajo. Incluía, dos índices. El Índice Médico Cornell¹³ y el Índice de Yoshitake.¹⁴ El primero permite establecer diagnósticos presuntivos de algunos trastornos mentales y psicosomáticos. Para este estudio se valoró el formulario en su conjunto y tres problemas específicos: depresión, ansiedad y trastornos psicosomáticos. El segundo capta la presencia o ausencia de fatiga por medio de una encuesta validada para el trabajo industrial.^{15,16} La codificación de la información acerca de los trastornos mentales se realizó de acuerdo con lo establecido en el DSM-III (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales).¹⁷ Para el procesamiento de la información se controló la edad y la antigüedad de los trabajadores y se utilizó el análisis multivariado, en particular los modelos logísticos.

RESULTADOS

El análisis de la información permite mostrar tres manifestaciones distintas del impacto del proceso laboral en los trastornos mentales y psicosomáticos y la fatiga (TMPF) de los trabajadores. El primer aspecto confirma la conocida asociación de algunas variables del trabajo, tales como el tipo de actividad, el área de trabajo y la antigüedad en relación con los TMPF. El segundo muestra la relación de estos trastornos con algunas exigencias laborales, la mayoría de ellas poco estudiadas en la salud laboral. Por último, el tercer aspecto aborda un problema novedoso en este campo: el estudio de la interacción y la aditividad de las exigencias en la generación de los TMPF.

- **El trabajo**

El tipo de actividad que realizan los trabajadores es fundamental en la aparición de TMPF.

El promedio de probabilidades de que aparezcan estos padecimientos, ajustado por edad y antigüedad, presenta una marcada diferencia entre los trabajadores de producción en relación con los administrativos (cuadro 1). La fatiga es el trastorno más importante en los dos grupos, pero con una frecuencia casi del doble en los primeros respecto de los segundos. Estas diferencias se han encontrado en otros estudios que comparan obreros y empleados.¹⁸ Los trastornos psicosomáticos cardiovasculares son tres veces más frecuentes en los de producción y, en el resto de padecimientos estudiados, el promedio de probabilidades más alto se presenta también entre los trabajadores que se encuentran directamente en la producción, duplicándose en el caso de las cefaleas y los trastornos del sueño.

Esto se debe a que los trabajadores de producción están expuestos a una amplia gama de exigencias y, casi siempre, sin posibilidad de protegerse contra ellas. Por el contrario, el trabajo administrativo se encuentra fuera de las áreas de producción e implica mucha menor exposición a las exigencias que impone la siderurgia. Las diferencias entre los dos grupos son significativas para el conjunto de diagnósticos analizados, con excepción de los trastornos mentales y los psicosomáticos del corazón.

CUADRO 1. Trastornos mentales, psicosomáticos y fatiga según tipo de actividad.

Diagnóstico	Probabilidad (++)		P
	Producción	Administración	
Fatiga	0.503	0.315	*
Psicosomáticos digestivos	0.444	0.263	*
Trastornos mentales	0.357	0.263	--
Cefalea y migraña	0.388	0.184	*
Trastornos del sueño	0.354	0.184	*
Psicosomáticos corazón	0.170	0.052	--

(++) promedio de probabilidad ajustado por edad y antigüedad.

(*) $p < 0.05$, modelos logísticos.

Fuente: encuesta individual.

Las áreas son las unidades más amplias en que se organiza la producción. Para ilustrar el efecto que implica el trabajar en un área determinada de este proceso se comparó una de las áreas más expuestas de la siderúrgica, como la de Aceración, con la de los trabajadores administrativos, como grupo control.

Se evidencia en el cuadro 2 que el área de Aceración presenta probabilidades de trastornos mentales y psicosomáticos de magnitud mucho mayor que la de los trabajadores administrativos. Los modelos logísticos señalan también diferencias significativas, con excepción de los trastornos psicosomáticos del corazón. En conclusión, el riesgo de trabajar en una u otra área, dada la complejidad de sus procesos de trabajo y las exigencias a las que se someten estos trabajadores, se traduce, por lo menos, en alrededor del doble de riesgo de padecer TMPF.

CUADRO 2. Trastornos mentales, psicosomáticos y fatiga por áreas específicas: aceración y administración.

Diagnóstico	Probabilidad (++)		P
	Aceración	Administración	
Fatiga	0.558	0.316	*
Psicosomáticos digestivos	0.483	0.263	*
Trastornos mentales	0.458	0.263	*
Cefalea y migraña	0.425	0.184	**
Trastornos del sueño	0.400	0.184	*
Psicosomáticos corazón	0.116	0.053	-

(++) promedio de probabilidades ajustado por edad y antigüedad.

(*) $p < 0.05$, modelos logísticos.

(**) $p < 0.01$, modelos logísticos.

Fuente: encuesta individual.

Otro aspecto interesante surgido en este estudio es que el tiempo de exposición al trabajo, para la aparición de los TMPF, es bastante corto, al contrario de lo que sucede con la gran mayoría de las enfermedades reconocidas como profesionales. El análisis epidemiológico muestra que aproximadamente 4 de cada 10 trabajadores llegan a padecer, en su vida laboral, fatiga y algún trastorno mental y psicosomático. Las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo para el caso de las cefaleas y las enfermedades cardiovasculares entre los trabajadores con más de 9 años de antigüedad y los de menos de 4 años. Este hallazgo apunta a que el tiempo de exposición en el puesto de trabajo no es una condición determinante para la aparición de los TMPF. Este diferencial comportamiento a otro tipo de enfermedades laborales en los trabajadores obliga a reflexionar sobre la importancia de la detección temprana y la prevención y tratamiento oportunos, paralelamente a su reconocimiento profesional. Otro hecho a reflexionar es si estas semejanzas entre las poblaciones con corto y largo tiempo de exposición no se deben

al conocido efecto del trabajador sano, ampliamente discutido y difundido en la literatura científica.¹⁹

• **Las exigencias**

Las principales exigencias laborales estudiadas fueron: rotación de turnos, doble turno tres veces por semana o más, excesiva atención, ritmo intenso, demasiado trabajo, trabajo aburrido (monotonía), supervisión estricta, situaciones inadecuadas de responsabilidad, emergencias, trabajo peligroso, esfuerzo físico intenso y posiciones forzadas e incómodas.

Todas ellas están en estrecha relación con el tipo de actividad y con las características de la organización laboral.²⁰ Se analizaron las diversas exigencias para cada una de las manifestaciones patológicas relacionadas con la salud mental. Los resultados (cuadro 3) evidencian clara relación entre el conjunto de exigencias y los TMPF. La diferencia estadística entre los expuestos y los no expuestos es muy consistente en casi todo el conjunto de padecimientos estudiados.

CUADRO 3. Trastornos mentales, psicósomáticos y fatiga en expuestos y no expuestos a exigencias laborales (n = 830).

Exigencias	Fatiga	Psicosom. digestivos	Trastorno mental	Cefalea migraña	Trastorno sueño	Psicosom. corazón
Rotación de turnos	--	--	--	--	**	--
Doble turno	--	*	--	*	*	--
Mucha atención	**	**	**	--	**	*
Ritmo intenso	**	**	**	--	*	--
Demasiado trabajo	***	***	***	**	***	**
Trabajo aburrido	***	***	***	**	**	--
Supervisión estricta	***	**	*	*	**	**
Mucha responsabilidad	**	*	*	--	***	--
Emergencias	***	**	***	**	*	--
Trabajo peligroso	**	*	**	*	***	*
Esfuerzo físico pesado	**	***	***	**	**	--
Posiciones forzadas	***	***	***	**	***	--

(*) p < 0.05, modelos logísticos, ajustados por edad y antigüedad.
 (**) p < 0.01, modelos logísticos, ajustados por edad y antigüedad.
 (***) p < 0.001, modelos logísticos, ajustados por edad y antigüedad.

Fuente: encuesta individual.

Es muy notorio que siendo la rotación de turnos una de las exigencias mayormente estudiadas por los científicos de la salud en el trabajo, dadas las consecuencias negativas que tiene a nivel psicofisiológico, prácticamente no haya presentado diferencias estadísticamente significativas con los padecimientos estudiados, con excepción de los trastornos del sueño. Este hallazgo llama la atención, ya que la información bibliográfica muestra la relación que guarda esta exigencia con la fatiga, los psicósomáticos digestivos, del corazón y los trastornos mentales, principalmente.²¹⁻²³ Por otro lado, hay exigencias que tienen relación más marcada con los problemas de salud mental. Esta situación se puede observar en el caso de aquellas que implican mucha presión para los trabajadores, tales como el exceso de trabajo, la supervisión estricta y el trabajo peligroso. Estas exigencias presentan diferencias significativas con el conjunto de trastornos estudiados. Hallazgos similares se han encontrado con otro tipo de trabajadores que refieren fuerte presión en el trabajo, en particular, con el tiempo de trabajo, estrés y enfermedades isquémicas del corazón.²⁴ En el caso específico del trabajo aburrido, como una exigencia relacionada con el contenido cualitativo del trabajo y que ha sido estudiada con menor frecuencia, aquel presenta también fuerte asociación con los cuadros patológicos estudiados.

• **El sinergismo y la aditividad**

Probablemente el problema más relevante en procesos de trabajo complejos es la combinación de múltiples exigencias a las que se someten los trabajadores en las condiciones laborales modernas. Dependiendo de cómo se insertan los operarios en los procesos laborales, se pueden producir combinaciones que impactan de manera diferencial en éstos.

Para el análisis de esta información se discuten el concepto de interacción sinérgica y el de no interacción que puede expresarse en el concepto de aditividad.

Desde el enfoque de la epidemiología laboral entendemos por interacción la relación estadísticamente significativa entre dos o más exigencias. Dentro de estas interacciones, la más importante es la sinérgica, que se entiende como la potenciación de la probabilidad de producir un efecto (trastorno o daño) cuando confluyen dos o más exigencias. Esta probabilidad será mayor que la suma de las probabilidades de cada una de las exigencias por separado.

Cuando no hay interacción entre las exigencias, puede producirse la aditividad; por ésta entendemos que la probabilidad de producir un efecto es aproximadamente la suma de la probabilidad de cada una de esas exigencias por separado.

Desde el punto de vista de la salud laboral es importante tanto el sinergismo como la aditividad, pero obviamente también el conocimiento de aquellas exigencias que no producen ninguno de estos efectos, ya que ello significaría que no influyen en la aparición de esos daños o trastornos.

Un acercamiento inicial al efecto sinérgico de las exigencias en relación con los TMAP se muestra en el cuadro 4 y en la gráfica 1; y el efecto aditivo se puede observar en el cuadro 5 y en la gráfica 2.

Resulta interesante constatar (cuadro 4) cómo los trabajadores expuestos a rotación de turnos presentan diferencias estadísticamente significativas para los trastornos mentales, en relación con los trabajadores no expuestos, cuando se encuentra interactuando con otras exigencias, situación que no se presenta cuando se analiza de manera aislada, como ya se señaló en el cuadro 3. En particular, los trastornos mentales se presentan asociados, en su gran mayoría, con aquellas exigencias que tienen que ver con el tiempo de trabajo (rotación de turnos y doble turno) en su interacción con exigencias que implican sobrecarga cuantitativa, tales como el exceso de trabajo, la atención excesiva y el ritmo intenso. También llama la atención que la sobrecarga cuantitativa (esfuerzo físico intenso y demasiado trabajo) potencia el riesgo de producir trastornos mentales cuando las actividades laborales implican un trabajo peligroso.

CUADRO 4. Interacción (#) sinérgica de exigencias asociadas con trastornos mentales.

Exigencias	Trastornos mentales
Rotación de turno y doble turno	**
Rotación de turno y demasiado trabajo	**
Doble turno y mucha atención	*
Doble turno y ritmo intenso	***
Esfuerzo físico y trabajo peligroso	**
Demasiado trabajo y trabajo peligroso	*

(#) Nivel de significancia, modelos logísticos. Ajustado por edad y antigüedad.

(*) $p < 0.05$; (**) $p < 0.01$; (***) $p < 0.001$.

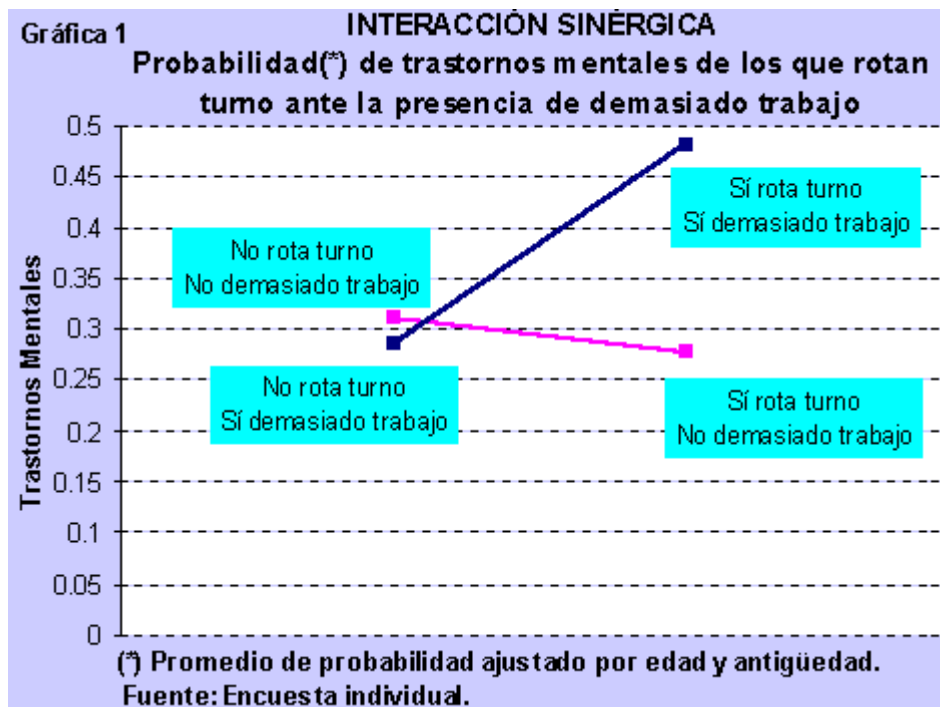
Fuente: encuesta individual.

Con la gráfica 1 se ilustra el sinergismo a partir de la interacción de la rotación de turnos con demasiado trabajo, sobre la probabilidad de tener trastornos mentales. De esta manera, la probabilidad, ajustada por edad y antigüedad, de presentar este problema en quienes rotan turnos se incrementa en 73% cuando se tiene demasiado trabajo. Este valor se calculó con base en la probabilidad de presentar trastornos mentales en aquellos que rotan y tienen demasiado trabajo (0.4834), en relación con quienes rotan y no tienen demasiado trabajo (0.2789).

También se encontró que la interacción de la rotación de turnos con demasiado trabajo tiene un efecto sobre la aparición de trastornos digestivos y la fatiga, aunque no se menciona en el cuadro. Así, la probabilidad de tener este tipo de problemas de salud se incrementa (se potencia) cuando la rotación de turnos interactúa con el exceso de actividades a desarrollar. Este efecto sinérgico se presenta también en otras exigencias.

Por ejemplo, la presencia de doble turno, cuando hay rotación de turnos, incrementa la probabilidad de tener tanto trastornos mentales como cefalea y migraña; o la presencia de trabajo

peligroso, cuando hay esfuerzo físico intenso, potencia el riesgo también de los trastornos mentales y las cefaleas.



Este análisis logístico plantearía, en un primer momento, la necesidad de reducir la cantidad de trabajo, el ritmo intenso, o la prolongación de la jornada de trabajo (doble turno) que realizan quienes rotan turnos como parte de su actividad laboral, lo cual se perfilaría como una medida protectora contra la aparición de trastornos de esta naturaleza.

Muchas exigencias no interactúan entre sí; sin embargo, su efecto es de carácter aditivo, es decir, se suman o se añaden para producir un determinado trastorno. Éste es el caso de la gran mayoría de las exigencias estudiadas. La aditividad es sumamente frecuente en la generación de trastornos psicósomáticos y fatiga. Como se puede ver en el cuadro 5, todos los pares de exigencias reportados sumaron su efecto para producir trastornos digestivos, cefalea y migraña, trastornos del corazón y fatiga.

Es interesante notar que los pares encontrados combinan, por lo general, como en el caso del sinergismo, exigencias relacionadas con el tiempo de trabajo (rotación de turnos y doble turno) con exigencias vinculadas al tipo de tarea (posiciones incómodas y forzadas, emergencia, mucha atención, responsabilidad y ritmo intenso). Es claro que este conjunto del cuadro 5 evidencia serios problemas en las formas de organización del trabajo y refuerza la relación estrecha que se establece entre la esfera fisiológica y la mental.

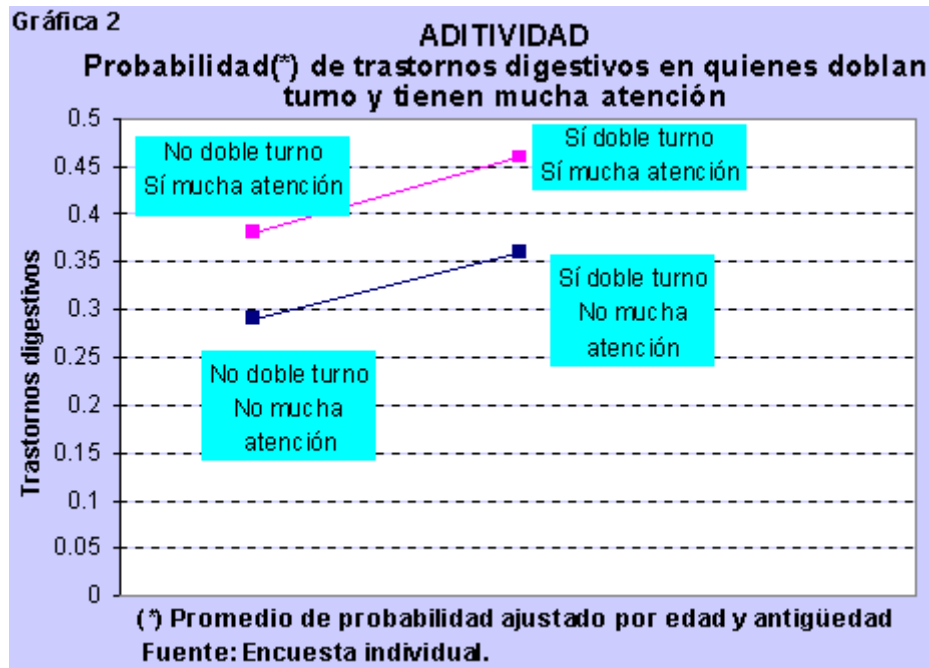
CUADRO 5. Aditividad de exigencias asociadas con trastornos psicósomáticos y fatiga.

Exigencias	Trastornos psicósomáticos			Fatiga
	Digestivos	Cefalea	Corazón	
Rotación de turno y posición incómoda	A	A	A	A
Rotación de turno y emergencia	A	A	A	A
Doble turno y mucha atención	A	A	A	A
Doble turno y mucha responsabilidad	A	A	A	A
Doble turno y ritmo intenso	A	A	A	A
Posición incómoda y supervisión estricta	A	A	A	A
Demasiado trabajo y trabajo peligroso	A	A	A	A

Fuente: encuesta individual.

Esta situación se ilustra en la gráfica 2, mediante la cual se muestra que la probabilidad de presentar trastornos digestivos, ante la presencia de dos exigencias -mucha atención y doble

turno- es mayor al efecto de cada una de ellas por separado. En el caso de esta gráfica, el efecto equivale aproximadamente a la suma de ambas.



CONCLUSIONES

- El estudio demostró que la relación entre el trabajo y la salud no se puede reducir a un análisis unicausalista o a enfermedades o trastornos aislados. Las diferentes categorías y variables aquí tratadas son las manifestaciones específicas o las respuestas inmediatas del proceso global de trabajo. Las expresiones concretas del complejo trabajo siderúrgico son sus exigencias y trastornos. Es decir, lo que se ha querido captar son las diferentes manifestaciones de un problema global común.
- El énfasis de esta investigación se puso en la interacción de las exigencias laborales como generadoras de padecimientos psíquicos y psicósomáticos. Con el estudio de los efectos sinérgico y aditivo se vislumbra la posibilidad de incursionar en un análisis más complejo de las causas que se encuentran en la base de este conjunto de cuadros patológicos, explorando con mayor detalle las características que adopta la organización del trabajo en el interior de los centros laborales.
- La explicación precisa de por qué interactúan estas exigencias entre sí y guardan una asociación estadística con los conjuntos patológicos estudiados, y por qué no interactúan otras exigencias, es un problema que puede estar en vías de empezar a resolverse. En todo caso nuestro interés es dejar planteado un primer avance en este sentido y continuar su indagación a través de estudios futuros.
- Es evidente la importancia cada vez mayor que representa el trabajo como determinante de muchos TMPF. La significación de estos trastornos en el conjunto del perfil patológico nos indica el énfasis que amerita la cuestión. Las condiciones actuales en países como México, con un proceso de transformación económica que afecta negativamente a los trabajadores (ya sea porque se limita su control, organización y defensa de ciertas condiciones de trabajo, como por las limitaciones salariales y de reproducción de los trabajadores), pronostican situaciones laborales y de salud mental complejas.
- Estudios realizados han demostrado las ventajas de emplear cuestionarios para seleccionar grupos de alto riesgo que requieren poner en práctica acciones de intervención para mejorar los puestos de trabajo. Esta puede ser una de las utilidades de los estudios realizados aquí, ya que al encontrar puestos de trabajo con multiexposición se estarían identificando prioridades de intervención.²⁵

BIBLIOGRAFIA

1. GARDELL B, 1971. Technology, alienation and mental health. Produktionsteknik och

- arbetsglädje, PA Radet: 375-391, Estocolmo.
2. KARASEK R. & THEORELL T, 1990. *Healthy Work: Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life*, New York, Basic Books, Inc., Publishers.
 3. CREED F, 1993. -Mental health problems at work. *British Medical Journal*, 306(6885):1082-1083.
 4. GOLDBERG P, DAVID S, LANDRE MF, GOLDBERG M, DASSA S, FUHRER R, 1996. Work conditions and mental health among prison staff in France. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 22(1):45-54.
 5. SHIGEMI J, MINO Y, TSUDA T, BABAZONO A, AOYAMA H, 1997. The relationship between job stress and mental health at work. *Industrial Health*. 35(1): 29- 35.
 6. YANG MJ, HO CK, SU YC, YANG MS, 1997. Job strain, social support and mental health: a study on the male heavy manufacturing workers. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 13(6):332-41.
 7. KAWAKAMI N & HARATANI T, 1999. Epidemiology of job stress and health in Japan: review of current evidence and future direction. *Industrial Health* 37(2):174-86.
 8. HENAO S, 1982. *Salud Mental y Trabajo*. Revista Centroamericana de Ciencias de la Salud, 8 (23): 57-64.
 9. SELIGMANN E, 1986. Crise económica, trabalho e saúde Mental. En: *Crise, Trabalho e Saúde Mental No Brasil*, (Carlos da Costa. editor). pp. 54-132. Traco, Editora, Sao Paulo.
 10. SÁNCHEZ L & GONZÁLEZ J, 1997. Cambio tecnológico, condiciones de trabajo perfiles de salud. *Salud de los Trabajadores*, 5 (1): 33-42.
 11. RUEDA I, 1998. La industria siderúrgica. En: *La privatización en México: consecuencias sociales y laborales*, (De la Garza, E., coordinador), pp. 257-281. Colección Análisis y Propuesta, Instituto de Estudios de la Revolución Democrática, México.
 12. LAURELL C, NORIEGA M, LÓPEZ O, MARTÍNEZ S, 1991. El Trabajo como Determinante de la Enfermedad. *Cuadernos Médicos-Sociales*, 56: 17-33.
 13. ABRAMSON J, 1964. The Cornell Medical Index as an Epidemiological Tool. Hadasah University Hospital, Jerusalem.
 14. YOSHITAKE H, 1978. Three Characteristic Patterns of Subjective Fatigue Symptoms. *Ergonomics*, 21(3): 231-233.
 15. COUTO H, BASILE Y, DA LUZ M, DOS SANTOS F, 1981. Fadiga Psíquica. Resultados da Aplicação de um Método Alternativo para a identificação dos Agentes Etiológicos Ligados ao Ambiente de Trabalho. *Revista Brasileira de Sade Ocupacional*, 9(36):16-24.
 16. ALMIRALL P, REYES ME, 1982. Relación entre Índices Subjetivos y Objetivos de Fatiga. Validación de una Prueba. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 20(2): 239-248.
 17. APA-OPS, 1988. *DSM-III-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, Barcelona: Masson Editores.
 18. ARO S, HASAN J, 1987. Occupational class, psychological stress and morbidity, *Annals of Clinical Research*, 19(2): 62-68.
 19. WILCOSKY T, WING S, 1987. The healthy worker effect. Selection of workers and work forces. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 13: 70-72.
 20. HOIBERG A, 1982. Occupational Stress and Illness Incidence. *Journal of Occupational Medicine*, 24(6): 445-451.
 21. AKERSTEDT T, KNUTSSON A, 1984. Alfredsson, L., Theorell, T. Shift Work and Cardiovascular Disease. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 10: 409- 414.
 22. KNUTSSON A, 1986. Increased Risk of Ischaemic Heart Disease in Shift Workers. *The Lancet*, 2 (8498): 89-92.
 23. SEGAWA K, et al., 1987. Peptic Ulcer is Prevalent among Shift Workers. *Digestive Diseases and Sciences*, 32(5): 449-453.
 24. STOCKMEIER U, KUHN T, MUTH, H, 1989. Stress at Work and Coronary Heart Diseases of Foremen in Industry. *International Journal of Rehabilitation Research*, 12(3): 310-312.
 25. HILDEBRANDT VH, BONGERS PM, DUL J, VAN DIJK FJ, KEMPERHC, 1996. Identification of high-risk groups among maintenance workers in a steel company with respect to musculoskeletal symptoms and workload, *Ergonomics*, 39(2): 232-42.

LA EXPOSICION AL RUIDO AFECTA LA SALUD MENTAL DE LOS NIÑOS



Dr. Peter Lercher

Profesor Adjunto. Instituto de Higiene y Medicina Social. Universidad de Innsbruck. Miembro de la International Commission on the Biological Effects of Noise, Team 3.

Ultimo trabajo publicado: *Ambient neighborhood noise and children's mental health*, Occupational and Environmental Medicine 59:380-386, 2002 – SIIC]

Innsbruck, Austria (**especial para SIIC**)

La exposición a ruidos ambientales se asocia con alteraciones en el desempeño escolar, informó el **doctor Peter Lercher**. El experto manifestó, en un diálogo con **SIIC**, que **“los efectos más importantes sobre la salud mental se verifican en niños nacidos con bajo peso o prematuramente”**.

El **doctor Lercher** dirige uno de los grupos de trabajo de la International Commission on the Biological Effects of Noise, abocado al estudio de los efectos no auditivos de la exposición a los sonidos fuertes. En su última investigación, el experto evaluó la relación entre la exposición crónica al ruido ambiental y la salud mental de los niños en edad escolar.

Para ello, evaluó a un grupo de escolares. En cada caso, el nivel de exposición a los ruidos en el hogar se relacionó con dos índices: uno que describía la percepción del niño sobre su salud mental, y uno que consideraba la evaluación de su maestro sobre el desempeño en el aula.

Los resultados, según el **doctor Lercher**, indicaron que el ruido afecta significativamente la salud mental de los niños. Los resultados fueron más marcados al considerar a los que habían nacido prematuramente, o con bajo peso. El especialista, que publicó numerosos trabajos en revistas como International Archives of Occupational and Environmental Health y European Respiratory Journal, explicó estas conclusiones a **SIIC**.

SIIC: Doctor Lercher, ¿cuáles son las principales fuentes de ruido ambiental, a las cuales puede estar expuesto un niño?

Dr. Peter Lercher: Las exposiciones agudas a ruidos surgen de varias fuentes (teléfonos de juguete, otros juguetes que emiten sonidos, armas de juguete, petardos, reproductores personales de música); todas estas fuentes son tema de preocupación en lo que atañe a los efectos agudos y crónicos sobre la audición de los niños.

El ruido del tránsito vehicular es la fuente más importante de exposición a los ruidos, en lo que concierne a los efectos sobre la salud diferentes de los auditivos. El ruido de las rutas es el más prevalente. En general, en la región europea de la OMS, aproximadamente el veinte por ciento de la población está expuesta a niveles de ruido superiores a los 65 decibeles. El ruido de los aviones y de los trenes contribuye con un cinco por ciento adicional de exposición a esos niveles.

Estos porcentajes pueden variar significativamente de una región a otra. Cerca de los grandes aeropuertos, el ruido de los aviones puede ser el dominante, y en la mayor parte de los casos, es una combinación de las fuentes la que tiene un impacto sobre los niños.

SIIC: ¿Cómo se seleccionaron y reunieron las dos muestras analizadas?

P.L.: El grupo poblacional estudiado se obtuvo a partir de un muestreo de un área geográfica definida previamente, el cual incluyó a todos los niños de tercer y cuarto grado, luego de que se les enviara a sus padres una carta y el estudio fuese aprobado por las autoridades escolares locales.

La muestra incluyó a 1 280 niños, el 79% de ellos participó del trabajo.

Con la ayuda de un sistema de información geográfica, luego de tres meses, extrajimos al azar una nueva muestra estratificada en dos pasos, de niños de cuarto grado ubicados en los extremos de la distribución obtenida de exposición (menos de 50 decibeles y más de 60), y con cuatro niveles de educación de la madre. Esta muestra incluyó a 125 niños, con una participación del 65%.

SIIC: ¿Cómo se determinó el nivel de exposición al ruido ambiental en cada caso?

P.L.: El nivel de exposición al ruido se evaluó en un procedimiento de dos etapas. En primer lugar, con un modelo (denominado Soundplan) de las tres fuentes principales (autopistas, vías, calles principales de la localidad) de acuerdo con las guías de procedimiento austríacas, en el sistema de información geográfica.

En un segundo paso, se aplicaron correcciones al modelo, resultantes de un cuidadoso estudio de calibración basado en 31 puntos de medida del sonido, con lecturas diurnas y nocturnas. Los niveles de ruido diurnos y nocturnos corregidos fueron luego vinculados individualmente mediante el sistema de información geográfica con el hogar del niño participante.

SIIC: ¿Cómo se evaluó el estado de salud mental informado por los propios niños? ¿Qué validez tiene esta medida?

P.L.: La salud mental percibida por cada niño fue evaluada mediante una escala de 22 puntos, que se formó a partir de dos subescalas del KINDL y cuatro ítems de una escala para las alteraciones del sueño. El análisis de la intercorrelación de las tres escalas reveló la posibilidad de combinar todas ellas, lo cual llevó a un índice internamente consistente de salud mental (con un valor de alfa de Cronbach de 0.87).

La escala KINDL es un instrumento genérico y modular confiable y válido, para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en los niños, y ahora está disponible en una versión corta (de 12 ítems), para varios grupos etarios y traducida a varios idiomas.

SIIC: ¿Cómo definiría la “adaptación al aula”, y cómo la afecta la exposición al ruido?

P.L.: La “adaptación al aula” es el resultado general de la evaluación del maestro de las funciones del niño en la escuela, a partir de una escala de once variables dicotómicas (sí o no), que tiene una confiabilidad razonable (alfa de Cronbach de 0.80).

Originalmente, el doctor Needleman utilizó esta escala para medir los efectos inducidos por el plomo en el comportamiento de los niños. La escala cubre varios índices del comportamiento (distracción, hiperactividad), cognitivos (organización, capacidad para trabajar de manera independiente), motivacionales (persistencia, frustración rápida) y emocionales (impulsividad, irritación).

En nuestro estudio, la exposición al ruido se asoció de manera dependiente de la dosis con la escala de “adaptación al aula”: cuanto mayor era la exposición en el hogar, peor era el desempeño y el comportamiento en clase. Los efectos ajustados del ruido fueron significativos; sin embargo, en general menores que los efectos sobre la escala KINDL.

SIIC: ¿Cuál es la importancia de estos hallazgos para la salud pública?

P.L.: En primer lugar, nuestro estudio apoya la hipótesis de que la exposición crónica a los ruidos tiene efectos sutiles sobre la salud mental de los niños. Las evidencias de las investigaciones previas sobre este tema han sido poco coincidentes. Tiene especial importancia el hecho de que los efectos más grandes sobre la salud mental se verifican en niños nacidos con bajo peso o prematuramente. Por lo tanto, parece que hay niños que tienen un riesgo mayor, lo cual no ha sido suficientemente considerado en estudios anteriores.

En segundo lugar, los efectos fueron observados a niveles típicos de la comunidad, a los cuales la mayoría de la población europea (el 55%) está expuesta.

Sin embargo, debemos ser cautos al generalizar estos resultados. El entorno geográfico específico de un valle alpino, con la propagación de los sonidos por las laderas con niveles bajos de ruido de fondo, podría crear un contraste de exposición que es único para estas características topográficas, y los resultados no pueden transferirse fácilmente a zonas llanas o a las ciudades que están en un desfiladero.

SIIC: ¿Cómo debería considerarse este factor en la evaluación de un niño con problemas de conducta?

P.L.: Dados que los posibles efectos del ruido pueden variar en los niños debido a sus características genéticas, sus susceptibilidades adquiridas, su entorno hogareño y su apoyo educativo, es necesaria la evaluación detallada del problema de conducta y del contexto social y del entorno en el cual ocurre.

De ninguna forma es una pérdida de tiempo considerar que el ruido es una fuente potencial de interferencia en las actividades diarias, y el niño debería poder tener un cuarto silencioso para dormir y

para realizar sus tareas escolares. Todos los niños pueden beneficiarse con un mejor entorno, que fomente el desarrollo de sus capacidades lingüísticas y que no dificulte la comunicación, no reduzca su motivación y no induzca distracciones cuando se debe desarrollar una tarea. El ruido actúa como un factor estresante, y la adaptación a un entorno perturbado resta energías que pueden ser necesarias para enfrentar los desafíos de las tareas de todos los días.

Las observaciones del doctor Lercher muestran que los niños expuestos a niveles elevados de ruido ambiental tienen dificultades en su desempeño escolar, y ven alterada su salud mental. Este hecho debería tenerse en cuenta, a fin de mejorar la calidad de vida de los pequeños.

Bibliografía recomendada por el experto:

- Bstrup ML (ed). Health effects of noise on children and perception of the risk of noise. National Institute of Public Health, Copenhagen, Denmark, 2001.
- Evans GW, Lercher P, Meis M, Ising H, Kofler W. Typical community noise exposure and stress in children. *Journal of the Acoustical Society of America* 2001; 107: 1023-1027.
- Evans GW. Motivational consequences of exposure to noise. In N.L. Carter and R.F.S. Job (eds.) *Noise as a Public Health Problem (Noise Effects'98)*, Vol. 1, pp. 311-320. Noise Effects'98 PTY Ltd., Sydney, Australia, 1998.
- Evans GW, Bullinger M, Hygge S. Chronic noise exposure and physiological response: A prospective study of children living under environmental stress. *Psychological Science* 1998; 9:75- 77.
- Evans GW and Maxwell L. Chronic noise exposure and reading deficits. *Environment and Behavior* 1997; 29: 638-656.
- Evans GW, Hygge S, Bullinger M. Chronic noise and psychological stress. *Psychological Science* 1995; 6: 333-338.
- Evans GW and Lepore SJ. Non-auditory effects of noise on children: A critical review. *Children's Environments* 1993; 10: 31-51.
- Haines, M. M., Stansfeld, S. A., Job, R. F. S., Berglund, B. & Head, J. Chronic aircraft noise exposure, stress responses mental health and cognitive performance in school children. *Psychological Medicine* 2001;31:265-277.
- Haines, M. M., Stansfeld, S. A., Job, R. F. S., Berglund, B. & Head, J. A follow-up study of the effects of chronic aircraft noise exposure on child stress responses and cognition. *International Journal of Epidemiology* 2001;30:839-845.
- Passchier-Vermeer W, Vos H, Steenbekkers JHM. Pop music through headphones and hearing loss. Report 98.036, TNO Institute of Preventive Health Care: 1998, Leiden, Netherlands.

LA DEPRESION SE ASOCIA CON CAMBIOS EN LA NEUROTRANSMISION SEROTONINERGICA

Dra. Esther Gómez Gil

Doctora en Medicina, Especialista en Psiquiatría. Hospital Clinic, Barcelona.
Ultimo trabajo publicado: *Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión mayor: Evidencias y limitaciones*, Actas Españolas de Psiquiatría 29(3):186-194, 2001.

Barcelona, España. **(especial para SIIC)**

Las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica han demostrado ser, en diversos estudios, una de las bases fisiopatológicas de la depresión, según explicó la **doctora Esther Gómez Gil** en una entrevista exclusiva con **SIIC**.

La neurotransmisión mediada por la serotonina, de acuerdo con numerosas investigaciones, tendría un papel de importancia en el desarrollo de esta enfermedad psiquiátrica.

La hipótesis más aceptada, manifestó la experta, indica que habría cambios en la densidad y en la funcionalidad de los receptores para esta sustancia, que explicarían, al menos en parte, la aparición de la patología.

La **doctora Gómez Gil** desarrolló su tesis sobre este tema, y publicó diversos trabajos en revistas como *Psiquiatría Biológica*, *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, y *Actas Españolas de Psiquiatría*.

SIIC: Doctora Gómez Gil, ¿qué evidencias clínicas existen acerca de la relación entre la depresión y las alteraciones del sistema serotoninérgico?

Dra. Esther Gómez Gil: En la actualidad existen numerosas evidencias de que se producen alteraciones de la función serotoninérgica en la depresión. Las primeras evidencias ya fueron descritas en el año 1969, a partir de la constatación de que algunos fármacos que reducen o agotan las cantidades de dichos neurotransmisores, como el antihipertensivo reserpina, podían inducir depresión. Además, fármacos como los tricíclicos, o los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa, que según estudios previos incrementaban dichos neurotransmisores en la unión sináptica, inducían una remisión de la clínica depresiva. Estas observaciones dieron lugar a la hipótesis de la deficiencia serotoninérgica en la depresión.

Diversos estudios posteriores han apoyado esta hipótesis. Así, en investigaciones con pacientes depresivos y sujetos suicidas se han encontrado diversos hallazgos, tales como una reducción de la concentración de serotonina y su principal metabolito, el 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) en el tejido cerebral, una disminución de la concentración de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo, y una disminución de la concentración de triptofano (aminoácido precursor de la serotonina) en plasma.

Hallazgos similares han sido encontrados en relación con la noradrenalina.

En las últimas décadas también se ha encontrado un aumento de la densidad de los receptores 5-HT_{2A} y una disminución del número de los lugares de unión a las de moléculas de recaptación de serotonina en pacientes depresivos y suicidas sin tratamiento.

SIIC: ¿Por qué una parte del estudio de la fisiopatología de la depresión se ha concentrado en el estudio de los receptores?

E.G.G.: El estudio de posibles alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión se planteó al ser cuestionada la hipótesis de la deficiencia por diversos motivos. Por una parte, por la ausencia de una eficacia inmediata de los tratamientos antidepresivos. Por otra parte, no todos los estudios paralelos demostraban los hallazgos iniciales de una deficiencia de serotonina, noradrenalina o sus metabolitos en líquido cefalorraquídeo, sangre u orina en pacientes depresivos, pues muchos de ellos lo asociaban con conductas suicidas. Además, muchos de estos hallazgos también se encontraban en otros trastornos, tales como trastornos de la alimentación o de la impulsividad.

SIIC: ¿Qué alteraciones específicas de los receptores serotoninérgicos han sido encontradas en la depresión?

E.G.G.: Las alteraciones de receptores serotoninérgicos que han sido investigadas han sido específicamente en dos subtipos de receptores, los receptores 5-HT_{1A} (pre y postsinápticos) y los receptores 5-HT_{2A}.

Con respecto al número y funcionalidad de los receptores serotoninérgicos en la depresión, existen notables controversias entre los estudios. A ello ha podido contribuir por una parte el hecho de que los estudios se basan en técnicas indirectas. Por otra parte, porque la regulación a la baja o al aumento de estos receptores se ha descrito generalmente como una disminución o aumento de la densidad, sin hacer referencia a la modificación de su capacidad funcional.

A pesar de las controversias, en líneas generales diversas investigaciones sugieren que los pacientes afectos de depresión presentan una regulación a la baja de los receptores 5-HT_{1A} pre y postsinápticos, y una regulación al alza de los receptores 5-HT_{2A}.

SIIC: ¿Qué mecanismo podría explicar los cambios en la densidad o funcionalidad de estos receptores en la depresión?

E.G.G.: El mecanismo que se ha propuesto para explicar estos cambios en los receptores en la depresión ha sido el de la adaptación de los mismos. Se ha sugerido que dichas alteraciones podrían estar generadas, en consonancia con la hipótesis de la deficiencia, por un agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos. Esta disminución de los neurotransmisores provocaría a su vez una regulación compensatoria al alza bien en el número o en la funcionalidad de estos receptores serotoninérgicos.

El incremento de la densidad de estos receptores se podría interpretar como un mecanismo compensatorio a su menor funcionalidad, o como un mecanismo también compensatorio a un déficit serotoninérgico. Dado que los diversos subtipos están implicados en funciones diferentes, cada subtipo sufriría modificaciones específicas, incluso en función de la localización. A pesar de que existen inconsistencias en los estudios, ambas hipótesis continúan estando vigente en la actualidad, y los estudios descriptos apoyan el hecho de que no sólo los neurotransmisores, sino también el estado funcional o cuantitativo de sus receptores, parecen estar implicados en la etiología de la depresión.

SIIC: ¿Son por lo tanto las alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica las principales causantes de la clínica depresiva?

E.G.G.: No. Aunque las hipótesis serotoninérgica y noradrenérgica son las que más relevancia han tenido desde la década de 1970, sería demasiado simplista pensar que la fisiopatología de la depresión radica exclusivamente o básicamente en el sistema serotoninérgico. Es obvio que dada la complejidad de los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central en general, en la aparición de la clínica depresiva deben influir numerosos neurotransmisores y otras sustancias, así como diversas estructuras. De hecho, en la etiopatogenia de los trastornos afectivos se han implicado factores tanto biológicos (genéticos, bioquímicos, neuroendócrinos) como psicosociales (sucesos vitales, indefensión aprendida y factores cognitivo-conductuales).

SIIC: ¿Qué otros aspectos de este tema considera que se deberían investigar en el futuro?

E.G.G.: La neurotransmisión, y en concreto la serotoninérgica, seguirá siendo un foco importante de investigación también en los próximos años. En estos momentos la investigación se dirige hacia el estudio de los efectos farmacológicos sobre los procesos que siguen a la estimulación de los receptores. Por ello se están realizando numerosos estudios sobre el efecto de los fármacos antidepresivos sobre segundos y terceros mensajeros así como sobre la expresión genética.

Además la investigación se está ampliando a otros sistemas no monoaminérgicos (péptidos y hormonas esteroideas), y a la neuromodulación.

Numerosos hallazgos apoyan la hipótesis de una alteración en la neurotransmisión mediada por serotonina en la depresión. De acuerdo con la doctora Gómez Gil, estos descubrimientos permitirán mejorar el tratamiento de la patología.