

# OPIACIS I ESQUIZOFRÈNIA

*“Chasing the dragon”*



Montserrat Prat i Pons

Resident de 3er any

Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat

Societat Catalana de Psiquiatria, 19 gener 2011

*Papaver somniferum*

# ÍNDEX

- **CAS CLÍNIC**
- **REVISIÓ:**
  1. EL MON OPIOIDE
  2. OPIACIS I ESQUIZOFRÈNIA
- **TORNANT AL CAS CLÍNIC...**

# MOTIU DE CONSULTA

Dona de 50 anys que ingressa a unitat de toxicomanies derivada des del CAS per estabilització de dosis de metadona i diagnòstic psiquiàtric.

# ANTECEDENTS

- **MEDICO-QUIRÚRGICS:**
  - NAMC
  - VHB i VHC positiu.
  - **Enfisema pulmonar.**
  - Meningitis en la infància.
  - Osteosíntesis de maluc esq. al febrer 2007 per fractura de fèmur.

# ANTECEDENTS PERSONALS

## PSIQUIÀTRICS:

- **Personalitat pre-mòrbida:** activa, aspecte extravagant i peculiar, possible tendència a la suspicàcia.
- **25a: trastorn psicòtic induït per substàncies** autolimitat.  
(agitació psicomotriu, símptomes delirants i alteracions sensoperceptives visuals i auditives en el context de desintoxicació d'opiacis que va requerir ingrés de 3 dies).
- Dos episodis similars als 33 i 38 anys també en el context de desintoxicació.
- Episodis de ↓ necessitat de son, ↑ d'energia i hiperactivitat; alternen amb altres episodis també autolimitats d'inhibició psicomotriu, hipoèrgia i somnolència. No s'associen de forma clara a hipertímia o hipotímia respectivament.

# ANTECEDENTS PERSONALS

## • HISTÒRIA TOXICOLÒGICA

Tòxic	E dat/Quant/via	Períodes abst.	Tt
<b>OH</b>	Abús des de l'adolescència. No dependència.	Des de fa 14 anys	No
<b>CNN</b>	Inici 18a . Màx 20 U/d <b>Ara: 2-20 U/d</b>	No	No
<b>COCAÏNA</b>	Consum 37-40 a e.v. Dp consum esporàdic inhalada	Des de fa 7 anys	No
<b>HEROÏNA</b>	Inici 22 anys. Sempre e.v. 1gr/dia aprox	Des de fa 10 anys	Molts intents. <b>Fa 13 a. en PMM</b>

# ANTECEDENTS PERSONALS

## ● + HISTÒRIA TOXICOLÒGICA

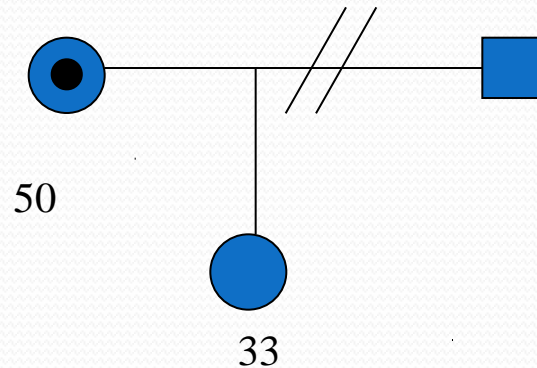
- **Tabac:** **Fumadora** d'1 -1 ½ des dels 12 anys.
- **Cafeïna:** 2 l/d de "coca-cola".
- **Benzodiazepines:** Inicia consum als 25 anys. Als 33 anys dependència a alprazolam (40 mg/d) i flunitrazepam (2 mg/d). **Actualment abstinent.**
- **Anfetamines:** Abús entre els 12 i 16 anys.
- **LSD i estramoni:** consums esporàdics en la joventut.
- **Altres:** Nega abús d'altres tòxics.

\* No temes legals pendents actualment, segons pacient.



# ANTECEDENTS PERSONALS

- **SOCIO-BIOGRÀFICS:**



Part, desenvolupament psicomotriu i infància sense alteracions conegudes.  
Nivell màxim d'escolarització aconseguit fins a 2on de Batxillerat.  
Obté els ingressos econòmics actuals de la seva feina.

- **FAMILIARS:** 2 familiars de 1er grau amb: trastorn per dependència d'**alcohol** , **trastorn psiquiàtric** no filiat (diògenes?).



# MALALTIA ACTUAL

- Ingressa **motivada per la regulació de dosis de metadona** ( difícil a nivell ambulatori)
- En l'últim mes ha consumit:
  - **CNN**: 2-20 u/d aprox. Segons disponibilitat.
  - **Tabac**: 1,5 paq/d.
- En **PMM** (programa de manteniment amb metadona) 180 mg/d
- Esdeveniments biogràfics més importants que s'han produït l'últim any són: **síntomes d'abstinència a opiàcis**, important **pèrdua de pes**.
- Des del punt de vista psicopatològic els símptomes més importants que s'han associat amb la dependència en el període previ a l'hospitalització són **fluctuacions de l'estat d'ànim**.

# MALALTIA ACTUAL

- **Tractament actual:**

- Metadona 180 mg/d
- Salbutamol a demanda

# EXPLORACIÓ PSICOPATOLÒGICA

## Destaca:

- **Trets “desadaptatius” de personalitat Cluster A;** extravagància, suspicàcia i temple sensitiu-paranoide.
- **Interpretació delirant** dels canvis de dosis de metadona per part del seu psiquiatra (creu que li donen menys dosis del que li diuen).
- Nega alteracions de la sensopercepció tot i que en ocasions s’ han observat **soliloquis i actitud d’ escolta.**
- **Labilitat emocional.** No clínica afectiva endogenomorfa.
- **Insomni** de 1<sup>a</sup> i 2a fase.

# 5. EXP. COMPLEMENTÀRIES

- **Tòxics a l'orina en l'ingrés:** + per **CNN** i **metadona**. Resta negatiu (amfetamines, BZD, cocaïna., etanol, **opiacis**).
- **Analítica de sang:**
  - Hemograma i BQ: no alteracions a destacar.
  - Serologies negatives per VIH i Lues.
  - Nivells de metadona: pendants
- **ECG, Rx tòrax:** Sense alteracions agudes a destacar.

# Demandes de la pacient

- Reajustament metadona
- Canvi de psiquiatra al seu CAS, ja que “*juga amb les dosis de metadona*”
- Millorar funció respiratòria
- Es queixa dels episodis d’ inhibició psicomotriu passats
- Actualment es queixa d’ insomni

# Evolució durant l'ingrés

- Es manté PMM a **dosis de 180 mg/d** en dosis única al matí.
- **No SAO** durant l'ingrés.
- S'objectiva un episodi de hipercinèsia, taquipsíquia, taquil·làlia i insomni que no es relaciona de forma clara amb ànim hipertímic o expansiu i remet en 4 dies amb olanzapina 5 mg/d.
- No es pot determinar diagnòstic en eix I, recomanant-se seguiment longitudinal de la pacient.
- La manca d'informació de persones del nucli familiar ens impedeix determinar el grau de desorganització conductual de la pacient.

# DIAGNÒSTICS

- **Eix I:**
  - **Trastorn per dependència d'opiacis en tt amb agonistes**
  - Trastorn per dependència de cannabis
  - Trastorn per dependència de nicotina
- **Eix II: Trastorn esquizotípic de la personalitat**
- **Eix III:** VHB, VHC, enfisema pulmonar
- **Eix IV:** Problemes relatius al grup 1ari de suport
- **Eix V:** EEAG a l'ingrés 60, a l'alta 65.

# RECOMANACIONS A L'ALTA

**1) Abstinència de tòxics**

**2) Tractament:**

- Metadona 180-0-0
- Inhaladors a dosis pautades!

**3) Seguiment a cas de zona**



# Preguntes que suggereix el cas:

**És adequada la dosis de metadona que pren?**

- Se la pren bé i de manera regular?
- Algú li pot estar manipulant la metadona?




...Del pacient als llibres...





# *EL MON OPIOIDE*



		Tipus	Característiq	Activitat
<b>OPIÀCIS</b> 		Morfina	Analgèsic.	Agonista
		Codeïna	Antitussígen	Agonista
		Tebaïna	A partir d'ella es sintetitza la nalo i naltrexona i buprenorfina.	Agonista parcial
		Papaverina	Espasmolític	Antagonista
		Noscapina	Antitussigen. No addictiu.	Antagonista
		<b>O P I O I D E S</b>	<b>Semi-sintètics</b>	Heroïna
Buprenorfina	Analgèsic. Inhibició SAO a dosis altes			Agonista parcial
<b>Sintètics</b>	Metadona		Analgèsic. Inhibició SAO a dosis altes	Agonista

# TRACTAMENTS

- Tt de desintoxicació
- Tt de manteniment

# TT DE DESINTOXICACIÓ

- **Consum < 0,5 gr/d:**

- **Dextropropoxifè** [Deprancol®] retirat! convulsions a >1200 mg/d.
- **Agonista  $\alpha$ 2-adrenèrgics** (clonidina, guanfacina): no genera tol.lerància ni dependència però ull efecte sedant, ↓FC, Part...

- **Consum  $\geq$  0,5 mg/d:**

- **Metadona:** No risc convulsions. Si risc consum e.v.

- **Altres (inespecífics):**

- **Ansietat i insomni:** trazodona, hidroxizina (atarax®). BDZ només de VM llarga (clonazepam) i temps limitat.
- **Inestabilitat afectiva i impulsivitat:** **olanzapina**, levomepromacina.
- **Dolor:** Valorar si dosis opioide suficients. AAS, Paracetamol..

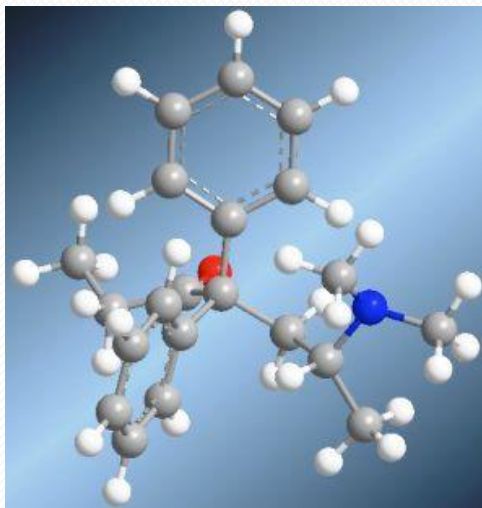
# Tt DE MANTENIMENT

- **Agonistes:** Metadona /LAAM (levoacetilmetalol)
- **Agonistes parcials:** Buprenorfina
- **Antagonistes:** naltrexona
- **Combinació buprenorfina + naloxona**

	<b>Avantatges</b>	<b>Desavantatges</b>
<b>METADONA</b>  <b>Metasedin®</b>	El més eficaç i conegut! Possible tot i consum actiu Bona adherència al tt Sd d'abstinència lleu però llarg	Dependència Risc adm e.v. Risc depressió resp. Administració diària
<b>BUPRENORFINA</b>  <b>Suboxone®</b>	No dependència Sostre terapèutic Sd abstinència lleu i breu. Pot adm. en 2-3 dosis/setm.	Cal SAO per iniciar tt Risc adm. e.v. Poca adherència al tt
<b>NALTREXONA</b>  <b>Revia®</b>	No dependència No risc sobredosis Pot adm. en 3 dosis/setm Disminueix craving d'alcohol El més segur	Cal abstinència total d'opiacis ( SAO imp si consumeix). Poca adherència al tt

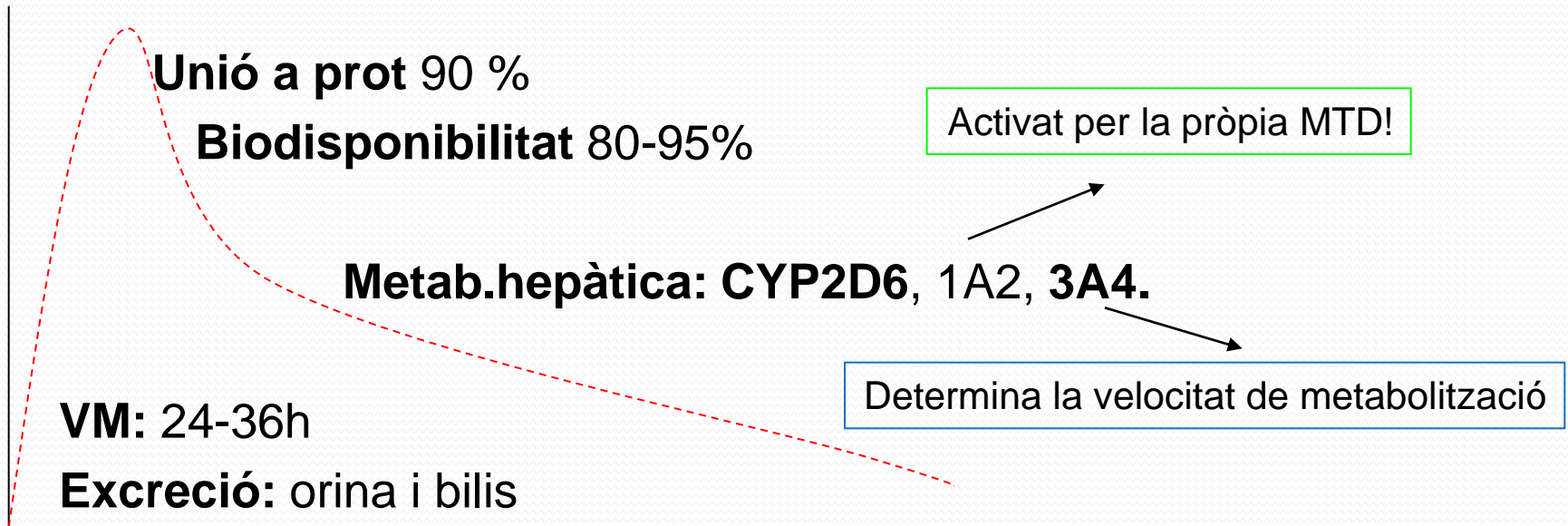


# ***METADONA***



dimetilamino-6 difenil-4,4 heptadona-3

# Farmacocinètica



Concentracions plasmàtiques força estables! L'efecte dura 24h.

**Molt lipofílica** → atravesa fàcilment barrera hematoencefàlica

# Posologia i efectes adversos

- **Dosis habituals** de 80 mg/d (60-120 mg) en 1 dosis/dia.
- **Posologia oral:**
  - Comprimits: **Metasedin®** comp 5, 30, 40mg → molt còmode pels pacients! No a tots els CAS encara!
  - **Metasedin®** ampolles 10 mg/ml
  - Sol.lució oral (fórmula magistral) 10 mg/10 ml
- **Dosis fragmentada:** Útil quan necessitem nivells encara més estables les 24h. Es pot repartir de forma no uniforme. Pot ser útil en:
  - Embarassades
  - Metabolitzadors ràpids (10% raça blanca, 30% negra)
  - Prescripció conjunta de fàrmacs que ↑ la metabolització de metadona.

# Interaccions

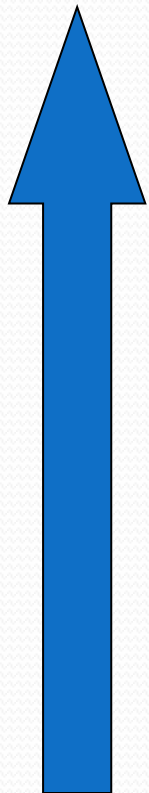
- **Risc ↑ per l'elevada freqüència en aquesta població de:**
  - Consum d'altres substàncies
  - Ingestió de fàrmacs no prescrits
  - Prescripció paral.lela en diferents centres sovint no coordinats
  - Tractaments concomitants de patologies associades (com el VIH...).
  - Afectació dels òrgans implicats en la metabolització i eliminació (història toxicològica i patològica).

Interacciones farmacológicas de la metadona

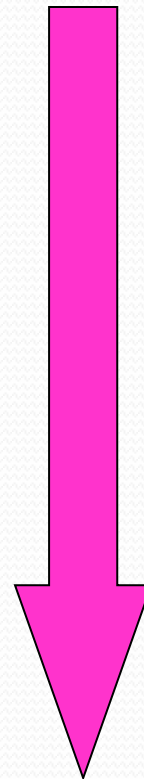
	Fármaco	Efecto	Observaciones
ADT	Desipramina	↑ niveles plasmáticos del antidepresivo	Monitorización de los niveles plasmáticos de desipramina
ISRS	Fluoxetina	↑ niveles plasmáticos MTD	Poca relevancia clínica
	Paroxetina	↑ niveles plasmáticos MTD	Estereoselectividad hacia la (R) MTD
	Fluvoxamina	↑ niveles plasmáticos MTD	Probablemente se trate del ISRS con más interacciones con la MTD. Posible SAO si se interrumpe el ISRS. Posible intoxicación por MTD cuando se introduce la fluvoxamina
Barbitúricos	Fenobarbital	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD Alternativa terapéutica en caso de epilepsia ác. valproico
Antiepilépticos	Carbamazepina	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	Debe evitarse la coadministración
	Fenitoína	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD Alternativa terapéutica ác. valproico
Antitusígenos	Dextrometorfano	Aumento de la concentración plasmática de dextrometorfano	Sin relevancia clínica establecida
Anticoagulantes orales	Acenocumarol	Aumento del efecto anticoagulante con el consecuente aumento del riesgo de hemorragia	Monitorización del tiempo de protrombina y ajustar la dosis de acenocumarol según el tiempo
Antifúngicos	Fluconazol	↑ niveles plasmáticos MTD	Relevancia clínica NO establecida
Antagonistas H2	Cimetidina	↑ niveles plasmáticos MTD. Intoxicación por MTD	Sustituir la cimetidina por ranitidina o por un inhibidor de la bomba de H <sup>+</sup>
Tuberculostáticos	Rifampicina	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD
	Rifabutina	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI)	Zidovudina	↑ niveles plasmáticos zidovudina	Se recomienda no administrar dosis superiores a 500 mg/día de ZDV en pacientes tratados con metadona. Monitorizar el estado clínico y la concentración de zidovudina.
	Didanosina	↓ concentración de didanosina (ddl)	Monitorizar el estado clínico y aumentar la dosis de didanosina, si es necesario.
	Estavudina	↓ concentración d'estavudina (d4t)	Relevancia clínica NO establecida
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTI)	Nevirapina	↓ niveles plasmáticos MTD SAO moderada-severa generalmente en la 2.ª semana de tratamiento	↑ dosis MTD
	Efavirenz	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD
Inhibidores de la proteasa (IP)	Ritonavir	↓ niveles plasmáticos MTD	Sin relevancia clínica
	Nelfinavir	↓ niveles plasmáticos MTD	↑ dosis MTD
	Amprenavir	↓ niveles plasmáticos MTD No evidencia de SAO	Se ha observado en la administración conjunta con abacavir
	Lopinavir	↓ niveles plasmáticos MTD SAO	↑ dosis MTD

# Altres interaccions farmacològiques

- **Altres fàrmacs que ↑ o ↓ els nivells de MTD:**



Claritromicina, eritromicina,  
josamina  
Ciprofloxacino, norfloxacino  
Ketoconazol, fluconazol  
Suc de pomelo  
Alcalinitzadors orina (tt litiasis  
renal)



Dexametasona  
Disulfiram  
Nolotil?  
Oxcarbacepina  
Topiramata?  
Acificadors orina (vit C..)  
Hipericum  
Tramadol

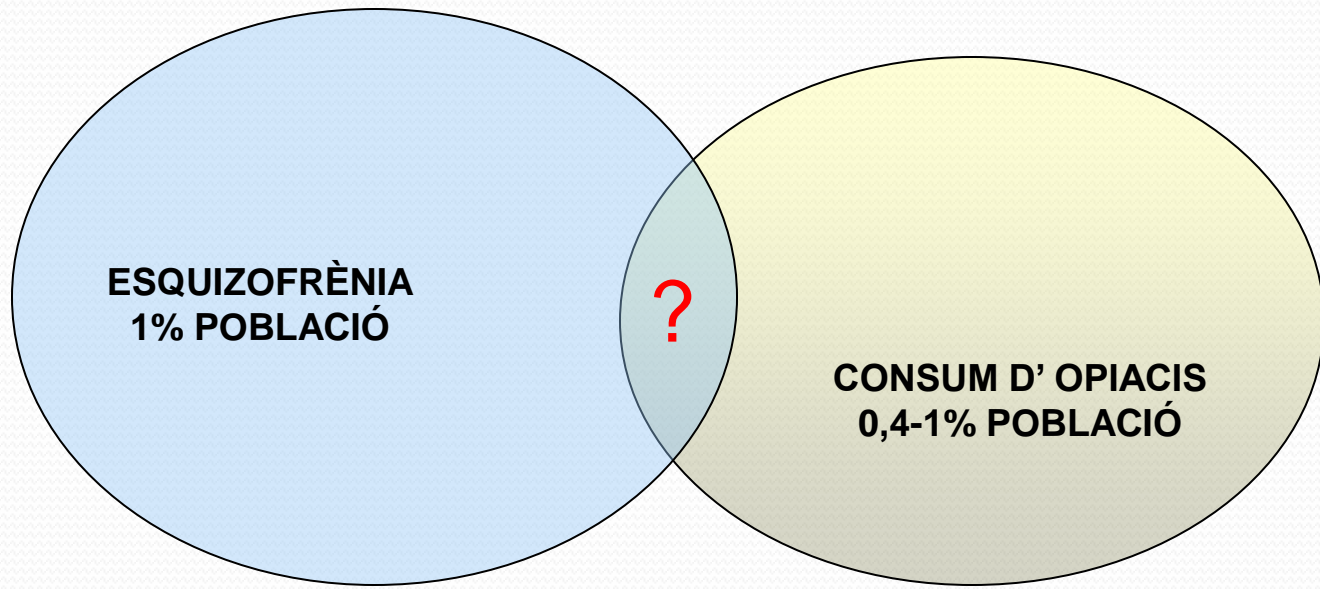
- Amb AAS: potencia el risc d'acumulació d'aquesta.





# *OPIOIDES I ESQUIZOFRÈNIA*

# 1. EPIDEMIOLOGIA<sup>1</sup>



Si es tractés de fenòmes independents:  $p(\text{CO} \mid \text{ESQ}) = p(\text{CO})$ .

En canvi sabem que :  $p(\text{CO})$ : 0,004-0,01 i  $p(\text{CO} \mid \text{ESQ}) = 0,04-0,07$

Podem dir que la prevalència de Consum d' Opiacis en la població esquizofrènica és entre **4 i 17 vegades superior** a l' esperable si els dos successos foren independents.



## 2. CAUSES: DIFERENTS HIPÒTESIS

- ~~INDEPENDÈNCIA DELS 2 TRASTORNS~~
- Hipòtesis que explicarien l'associació<sup>2,3</sup>:
  - VULNERABILITAT BIOLÒGICA COMÚ?
  - PROMOCIÓ DE LA SOCIALITZACIÓ?
  - AUTOMEDICACIÓ?
  - ALTRES

# MODEL DE L'AUTOMEDICACIÓ<sup>2</sup>

**Molèsties subjectives** que en molts casos pacient i família no consideren tributaries d'atenció mèdica

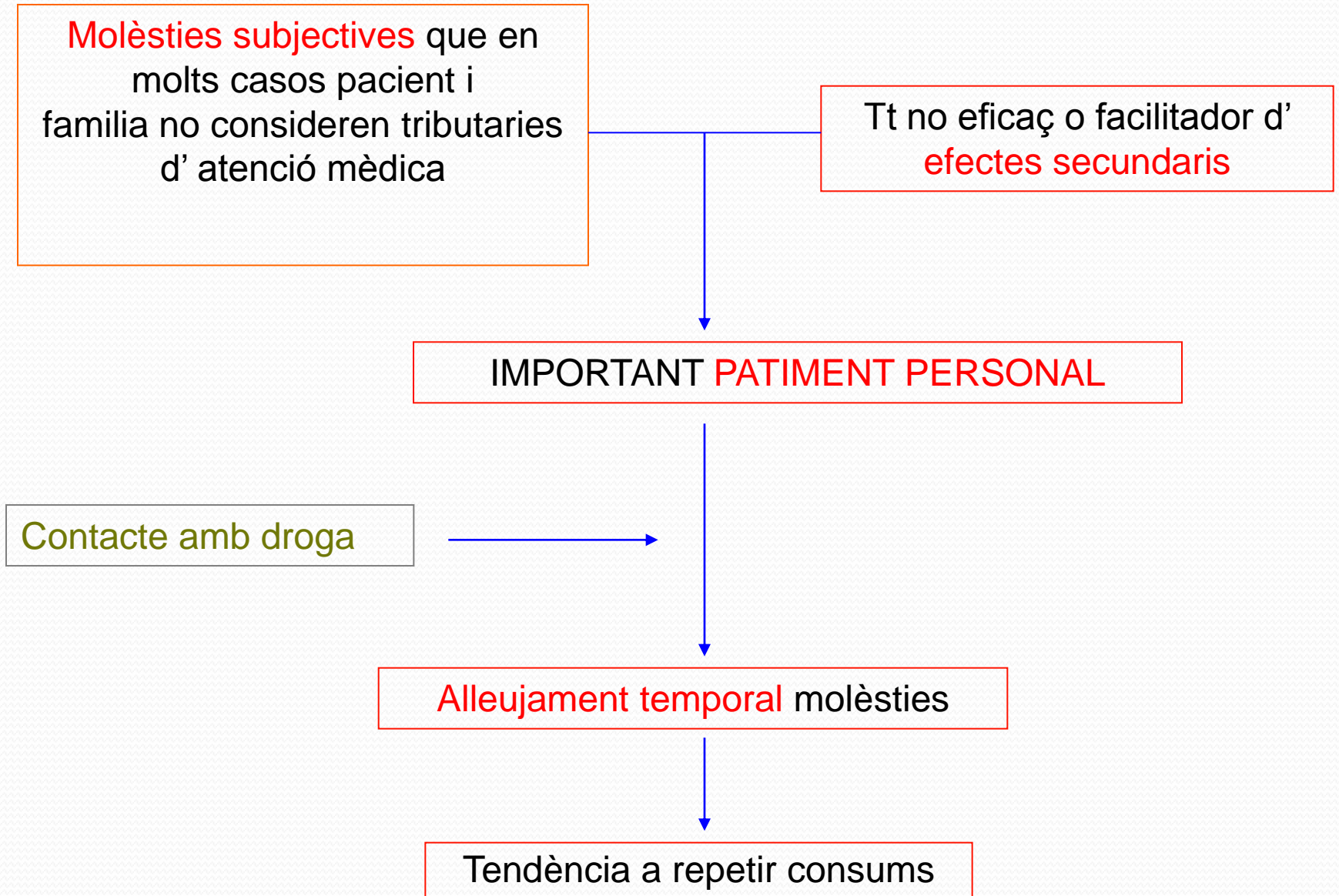
Tt no eficaç o facilitador d'**efectes secundaris**

IMPORTANT **PATIMENT PERSONAL**

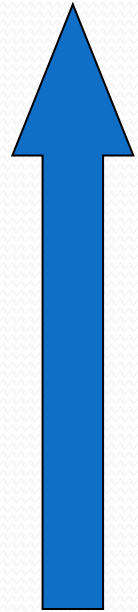
Contacte amb droga

**Alleujament temporal** molèsties

Tendència a repetir consums

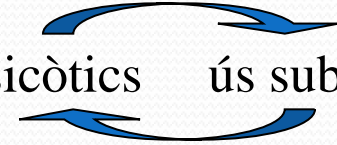


# 3. CONSEQÜÈNCIES<sup>2,3</sup>



Hospitalització/recaigudes

simp. psicòtics    ús subs



Risc suïcidi

Comportaments violents i problemes legals

Risc d'interacció entre tractaments

Risc d'infeccions de transmissió endovenosa.

Sensibilitat als efectes d'aquestes substàncies



Adherència al seguiment i al tractament.

Recolzament social

\* Opis: ↓ simp psicòtics durant el consum però empitjorament en l'abstinència!

# 4. TRACTAMENT<sup>1-5</sup>

- Pocs estudis!
- Un ↑ de metadona pot resoldre una recaiguda amb símptomes psicòtics.
- AP típics: Poden ↑ TUS per SEP i ↓ dopa.
- Clozapina: > evidència científica però 2aris importants
- **AP atípics: 1era línia!!**
  - **Estudis positius amb olanzapina, risperidona**
- Necessitat d'un abordatge integral!!
  - Teràpia cognitiu-conductual
  - Treball social

# TORNANT AL CAS CLÍNIC....

Podem ja respondre les preguntes  
abans formulades sobre el cas?



# Preguntes que suggereix el cas:

**És adequada la dosis de metadona que pren?**

- Se la pren bé i de manera regular?
- Algú li pot estar manipulant la metadona?



# LA NOSTRA HIPÒTESI

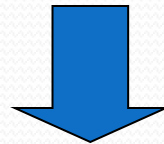
**Exacerbació d'MPOC**



**Abús d'inhaladors**



**↑ metabolisme de metadona?**



**SAO → Interpretació delirant**

# BIBLIOGRAFIA

- 1) E. Ochoa. Abuso de sustancias y tratamiento antipsicótico. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Volumen 6, Numero 4, 2003.
- 2) Dan I. Lubman, Joel A. King, David J. Castle. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. International Review of psychiatry. April, 2010; 22(2):191-201.
- 3) T. Wobrock, M. Soyka. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder- Reviewing the evidence and clinical recommendations. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 32 (2008) 1375-1385.
- 4) Gerra, aMD, Di Petta, MD, d'Amore, Md... Combination of Olanzapine With Opioid-Agonists in the Treatment of Heroin-Addicted Patients Affected by Comorbid Schizophrenia Spectrum Disorders. Clin Neuropharmacol 2001;30:127-135.
- 5) Miotto P, Preti A, Frezza M., Heroin and Schizophrenia: Subjective Responses to Abused Drugs in Dually Diagnosed Patients. J Clin Psychopharmacol, 2001;21;111-113.
- 6) 7) J.A. Abeijón, A.Alarcón, L.Caballero, M. Montero, J.Pérez de los Cobos y otros. Drogas y atención primaria. Fundación de Ciencias de la Salud. Gráficas Enar, S.A. Madrid, 2000. Vol. I cap 5, opiáceos y atención primaria. Vol II cap7, técnicas de desintoxicación.
- 8) Tratamiento de la dependencia de opiáceos con Suboxone. Avalado por Socidrogoalcohol. SET.
- 9) Xavier Castells, Pilar Duro. Guía breve de los tratamientos con metadona. Generalitat de Catalunya.





Gràcies a cada pacient que m'ha fet canviar  
la paraula “yonkie” o “tòxic”, per **“PERSONA  
amb problemes amb els tòxics”**

*I a Maria Giralt per la supervisió de la sessió!*

# Interaccions farmacològiques

- **Antipsicòtics:**
  - Hipersensibilitat als efectes secundaris neuroleptics dels típics (sobretot acatísia).
  - Risperidona i haloperidol: possible precipitació de sd d'abstinència.
  - Es recomana usar antipsicòtics atípics com olanzapina, quetiapina, a dosis habituals.
- **Benzodiacepines**
  - Sinèrgia amb l'efecte depressor del SNC.
  - Es desaconsella l'ús! Si no es poden evitar, usar les de VM llarga com clonazepam , ketazolam...
  - Diazepam també té VM llarga però un inici d'acció ràpida pel que hi pot haver abús!. A més pot ↑ nivells de MTD.
- **Antiretrovirals**
  - En general, ↓ nivells de MTD (per inducció enzimàtica)
  - Metadona també pot ↑ nv zidovudina o ↓ nv didazosina o estavudina.

# Interaccions farmacològiques

- **Antidepressius**
  - Interacciona amb gairebé tots.
  - Inhibeixen metabolització (gairebé tots) → ↑ nivells de MTD (sobretot fluvoxamina!)
  - MTD també pot ↑ nivells d'alguns antidepressius
  - Els més segurs: sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram.
- **Eutimitzants i antiepilèptics**
  - Liti: poc estudiat, possible pitjor resposta en pacients PMM.
  - Carbamazepina, fenitoïna: evitar-los! Imp ↑ nivells de MTD
  - Lamotrigina, gabapentina, vigabatrina: no conegudes, poc estudiats. No metab. hepàtica.
  - El que menys interacciona: àcid valproïc!

# Buprenorfina + naloxona

= eficàcia que buprenorfina però < potencial de mal ús (i pas al mercat negre)

**Buprenorfina:** Bona absorció sublingual.

**Naloxona:** Mala absorció sublingual. Si actua a nivell e.v. i nassal. Desplaça els altres opioïdes dels receptors → sd abstinència desagradables.

- Per via oral les 2 tenen ↓ biodisponibilitat (ampli mecanisme de 1er pas)

Via sublingual



Dosis 4-24 mg/d.

Via oral

