
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y PSICOLÓGICO
DE LOS PACIENTES ADULTOS CON UN TRASTORNO MENTAL
GRAVE Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

INDICE

A. Autoría, Revisión Externa, Entidades colaboradoras y Agradecimientos

B. Preguntas PICO a las que responde esta Guía de Práctica Clínica

C. Recomendaciones de esta Guía de Práctica Clínica

1. Introducción
2. Alcance y objetivos
3. Metodología
 - 3.1 Introducción general a la metodología
 - 3.2 Constitución del grupo de trabajo
 - 3.3 Formulación de las preguntas clínicas
 - 3.4 Búsqueda de la literatura científica
 - 3.5 Selección de estudios, evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones mediante el sistema GRADE
 - 3.6 Revisión externa
4. Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Trastorno Depresivo y un Trastorno por uso de sustancias
5. Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y un Trastorno por uso de sustancias
6. Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Trastornos de Ansiedad y un Trastorno por uso de sustancias
7. Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Trastorno Bipolar y un Trastorno por uso de sustancias
8. Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y un Trastorno por uso de sustancias
9. Tratamiento psicológico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un Trastorno por uso de sustancias

-
10. Líneas de investigación futura
 11. Difusión, implementación e indicadores
 12. Actualización

D. Anexos

- Anexo 1. Declaración de conflictos de interés del grupo de trabajo
- Anexo 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica
- Anexo 3. Modelo general de Pregunta PICO
- Anexo 4. Tablas descriptivas de las características de los estudios identificados
- Anexo 5. Tablas de síntesis de los resultados de la literatura mediante el sistema GRADE
- Anexo 6. Algoritmos
- Anexo 7. Abreviaturas

E. Referencias bibliográficas

A. AUTORIA, REVISION EXTERNA, ENTIDADES COLABORADORAS Y AGRADECIMIENTOS

AUTORIA

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes con un trastorno mental grave y un trastorno por uso de sustancias

Coordinación

Líder Clínico

Luis San Molina

Especialista en Psiquiatría
Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona

Coordinadores de la Guía

Miquel Bernardo Arroyo

Especialista en Psiquiatría
Unidad de Esquizofrenia, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. CIBERSAM.

Manuel Arrojo Romero

Especialista en Psiquiatría
Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela.

Expertos (por orden alfabético)

Belén Arranz Marti

Especialista en Psiquiatría
Coordinadora apartado Esquizofrenia y T Uso de Sustancias
Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM
Barcelona

Elisardo Becoña Iglesias

Psicólogo
Coordinador apartado Intervenciones Psicológicas
Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología Clínica y Psicobiología.
Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Luis Caballero Martinez

Especialista en Psiquiatría
Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica. CINAC.
Madrid

Xavier Castells Cervelló

Especialista en Farmacología Clínica
Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona.
Girona

Ruth Cunill Clotet

Especialista en Psiquiatría
Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM,
Barcelona

Magí Farré Albaladejo

Especialista en Farmacología Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

Gerardo Florez Menendez

Especialista en Psiquiatría
Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM
Ourense

Francina Fonseca Casals

Especialista en Psiquiatría
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona. Institut Hospital
Del Mar d'Investigacions Mèdiques-IMIM, Parc de Salut Mar, RTA,
Barcelona.

Maria Dolores Franco Fernandez

Especialista en Psiquiatría
Unidad de Hospitalización de Salud Mental. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla

Marina Garriga Carrizosa

Especialista en Psiquiatría
Programa de Trastorno Bipolar, Instituto de Neurociencias, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERSAM,
Barcelona

Jose Manuel Goikolea Alberdi

Especialista en Psiquiatría

Programa de Trastorno Bipolar, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS , CIBERSAM, Barcelona

Ana González-Pinto Arrillaga

Especialista en Psiquiatría

Coordinadora apartado T Bipolar y T Uso de Sustancias

Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, Vitoria.

Miguel Landabaso Vazquez

Especialista en Psiquiatría

Centro de Salud Mental Uribe, Red de Salud Mental de Bizkaia, Getxo,

Bizkaia

Ana López-Duran

Psicólogo

Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología Clínica y Psicobiología.

Universidad de Santiago de Compostela

Santiago de Compostela

José Martínez-Raga

Especialista en Psiquiatría

Hospital Dr Peset,

Valencia

Ana María Merino Marquez

Documentalista

Biblioteca Sant Joan de Déu. Sant Joan de Déu Research Foundation, Esplugues de Llobregat,

Barcelona

Mario Paramo Fernandez

Especialista en Psiquiatría

Area Sanitaria Santiago de Compostela

Santiago de Compostela

Gabriel Rubio Valladolid

Especialista en Psiquiatría

Hospital Universitario 12 de Octubre,

Madrid

Gemma Safont Lacal

Especialista en Psiquiatría

Hospital Universitario Mútua de Terrassa (CIBERSAM), Terrassa

Barcelona

Pilar Saiz Martinez

Especialista en Psiquiatría

Coordinadora apartado T Ansiedad y T Uso de Sustancias

Area de Psiquiatría, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM),
Oviedo.

Ivan Solà Arnau

Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Hospital de Sant pau
Barcelona.

Maria Tajés Alonso

Servicio Gallego de Salud

Judith Tirado Muñoz

Psicólogo

Grupo de Investigación en Adicciones, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques;
Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar de Barcelona,
Barcelona

Marta Torrens Melich

Especialista en Psiquiatría

Coordinadora apartado T Depresivo y T Uso de Sustancias

Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona. Institut Hospital
Del Mar d'Investigacions Mèdiques-IMIM, Parc de Salut Mar, RTA,
Barcelona.

Iñaki Zorrilla Martínez

Especialista en Psiquiatría

Hospital Universitario Araba

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Vitoria

REVISIÓN EXTERNA

Javier Ballesteros Rodríguez, Epidemiólogo
Universidad del País Vasco, UPV/EHU, CIBERSAM, Leioa

Julio Bobes, Especialista en Psiquiatría y en Medicina Familiar y Comunitaria.
Representante de Socidrogalcohol
Universidad de Oviedo-CIBERSAM. Oviedo

Miguel Casas, Especialista en Psiquiatría
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Maria Dolors Estrada Sabadell, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona

Miguel Gutierrez Fraile, Especialista en Psiquiatría
Universidad del País Vasco, Vitoria

Iván Darío Montoya Bravo, Especialista en Psiquiatría
National Institute on Drug Abuse, Bethesda, USA

Manuel Serrano Vazquez, Especialista en Psiquiatría
Area de Gestion Integrada de la Coruña. Hospital Maritimo de Oza, A Coruña

Néstor Szerman Bolotner, Especialista en Psiquiatría
Representante de la Sociedad Española de Patología Dual
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Fundación Española Patología Dual, Madrid,

Eduard Vieta Pascual, Especialista en Psiquiatría
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona.

ENTIDADES COLABORADORAS FINANCIADORAS DE LA GUÍA

Servicio Gallego de Salud, SERGAS
Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, SEPB

AGRADECIMIENTOS

Sociedad Española de Psiquiatría
Sociedad Española de Toxicomanías
Sociedad Española de Patología Dual
Socidrogalcohol
Asociación Gallega de Psiquiatría
CIBERSAM

Declaración de intereses: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de conflicto de intereses que se presenta en el [Anexo 1](#).

B. PREGUNTAS PICO A LAS QUE RESPONDE LA GUIA

TRASTORNO DEPRESIVO Y TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

Depresión y trastorno por uso de alcohol

Pregunta 1 ¿Es eficaz la administración de antidepresivos ISRS para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

Pregunta 2 ¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

Depresión y trastorno por uso de cannabis

Pregunta 3 ¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cannabis?

Depresión y trastorno por uso de cocaína

Pregunta 4 ¿Es eficaz la administración de antidepresivos ISRS para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína?

Pregunta 5 ¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína?

Depresión y dependencia de nicotina

Pregunta 6 ¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución del consumo de nicotina en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de nicotina?

Tratamiento psicológico: Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno por uso de sustancias

Pregunta 7 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de alcohol en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

Pregunta 8 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de sustancias?

Esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis

Pregunta 9 ¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

Pregunta 10 ¿Es eficaz la administración de antidepresivos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

Pregunta 11 ¿Es eficaz la administración de clozapina para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

Esquizofrenia y trastorno por uso de cocaína

Pregunta 12 ¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?

Pregunta 13 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de agonistas dopaminérgicos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?

Esquizofrenia y trastorno por uso de alcohol

Pregunta 14 ¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

Pregunta 15 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de antagonistas opiáceos (naltrexona) para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

Pregunta 16 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de acamprosato para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

Esquizofrenia y dependencia de nicotina

Pregunta 17 ¿Es eficaz la administración de bupropion coadyuvante para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina?

Pregunta 18 ¿Es eficaz la administración de vareniclina coadyuvante para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina?

Esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 19 ¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo general de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y policonsumo de sustancias?

Tratamiento psicológico: Esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 20 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias?

TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

Trastorno por estrés post-traumático (TEPT) y Trastorno por uso de alcohol

Pregunta 21 ¿Son los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) efectivos para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

Pregunta 22 ¿Es efectiva la Desipramina para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

Pregunta 23 ¿Es efectiva la Naltrexona para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

Pregunta 24 ¿Es efectivo el Disulfiram para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

Pregunta 25 ¿Es efectiva la combinación Naltrexona más Disulfiram para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

Trastorno de Ansiedad Social con Trastorno por uso de Alcohol

Pregunta 26 ¿Son los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) efectivos para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol?

Trastornos de Ansiedad con Trastorno por uso de Alcohol

Pregunta 27 ¿Es efectiva la Buspirona para disminuir los síntomas de ansiedad o para la disminución del consumo de alcohol en pacientes con Trastorno de Ansiedad y trastorno por uso de alcohol?

Tratamiento psicológico: Trastorno de Ansiedad y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 28 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por TEPT o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TEPT y consumo de sustancias?

Trastorno Bipolar y Trastorno por uso de Alcohol

Pregunta 29 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de valproato para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 30 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de quetiapina para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 31 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de acamprosato para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 32 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 33 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 34 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram y naltrexona para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 35 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 36 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram y naltrexona para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Pregunta 37 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram frente a naltrexona y disulfiram para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

Trastorno bipolar y trastorno por uso de estimulantes (cocaína y metanfetamina)

Pregunta 38 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de citicolina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de cocaína?

Pregunta 39 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de citicolina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de metanfetamina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de metanfetamina?

Pregunta 40 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de lamotrigina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de cocaína?

Pregunta 41 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de quetiapina frente a risperidona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de psicoestimulantes o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de psicoestimulantes?

Trastorno Bipolar y dependencia de nicotina

Pregunta 42 ¿Es eficaz la administración coadyuvante de vareniclina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de nicotina?

Tratamiento psicológico: Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 43 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de sustancias?

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) Y TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

TDAH y trastorno por uso de alcohol

Pregunta 44 ¿Es eficaz la administración de fármacos no estimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo y/o el *craving* de alcohol y la continuidad en el tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia de alcohol? ¿Es segura la administración de fármacos no estimulantes en pacientes con TDAH y dependencia de alcohol?

TDHA y trastorno por uso de cannabis

Pregunta 45 ¿Es eficaz la administración de fármacos no estimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo y/o el *craving* de cannabis y la continuidad en el tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia de cannabis? ¿Es segura la administración de fármacos no estimulantes en pacientes con TDAH y dependencia de cannabis?

TDHA y trastorno por uso de cocaína

Pregunta 46 ¿Es eficaz la administración de psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo y/o el *craving* de cocaína y la continuidad en el tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína? ¿Es segura la administración de psicoestimulantes en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína?

TDHA y trastorno por uso de nicotina

Pregunta 47 ¿Es eficaz la administración de psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo y/o el *craving* de nicotina y la continuidad en el tratamiento en los pacientes con TDAH y dependencia de nicotina? ¿Es segura la administración de psicoestimulantes en los pacientes con TDAH y dependencia de nicotina?

TDHA y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 48 ¿Es eficaz la administración de psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo el consumo y/o el *craving* de sustancias y la continuidad en el tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia de cualquier sustancia? ¿Es segura la administración de psicoestimulantes en pacientes con TDAH y dependencia de cualquier sustancia?

Pregunta 49 ¿Es eficaz la administración de fármacos no estimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, disminuir el consumo el consumo y/o el *craving* de sustancias y la continuidad en el tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia de cualquier sustancia? ¿Es segura la administración de fármacos no estimulantes en pacientes con TDAH y dependencia de cualquier sustancia?

Tratamiento psicológico: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 50 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con trastorno de déficit de atención con hiperactividad y consumo de sustancias?

TRATAMIENTO PSICOLOGICO

Tratamiento psicológico: Depresión y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 7 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de alcohol en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

Pregunta 8 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de sustancias?

Tratamiento psicológico: Esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 20 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias?

Tratamiento psicológico: Ansiedad y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 28 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por estrés postraumático (TEPT) o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TEPT y consumo de sustancias?

Tratamiento psicológico: Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 43 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de sustancias?

Tratamiento psicológico: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno por uso de sustancias

Pregunta 50 ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con trastorno de déficit de atención con hiperactividad y consumo de sustancias?

C. RECOMENDACIONES DE ESTA GUIA DE PRACTICA CLINICA

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Ver Algoritmos 1 y 6		
T. USO DE ALCOHOL	FUERTE	<p>PREGUNTA 1.</p> <p>No se recomienda la administración de ANTIDEPRESIVOS ISRS</p> <ul style="list-style-type: none"> - para la <u>mejoría</u> de la sintomatología depresiva. - para disminuir el <u>consumo de alcohol</u>.
	DÉBIL	<ul style="list-style-type: none"> -para mejorar el <u>tiempo de recaída</u> en el consumo. - para mejorar las <u>variables pragmáticas</u> (retención en el tratamiento y abandonos por efectos secundarios).
	FUERTE	<p>PREGUNTA 2.</p> <p>Se recomienda la administración de OTROS ANTIDEPRESIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> -para mejorar la sintomatología depresiva.
	DÉBIL	<ul style="list-style-type: none"> -para la disminución del consumo de alcohol. <p>No se recomienda la administración de OTROS ANTIDEPRESIVOS para mejorar las <u>variables pragmáticas</u> (retención en el tratamiento y abandonos por efectos secundarios).</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 7.</p> <p>Se recomienda la TERAPIA COGNITIVA-CONDUCTUAL para reducir el consumo de alcohol y para reducir el nivel de internalización (ansiedad y depresión).</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 3.</p> <p>No se recomienda la administración de ANTIDEPRESIVOS para mejorar la sintomatología depresiva, el consumo de cannabis o las variables pragmáticas.</p>
T. USO COCAINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 4.</p> <p>No se recomienda la administración de ISRS</p> <ul style="list-style-type: none"> -para mejorar la sintomatología depresiva. -para mejorar las variables pragmáticas.
	FUERTE	<ul style="list-style-type: none"> -para disminuir el consumo de cocaína.
	FUERTE	<p>PREGUNTA 5.</p> <p>Se recomienda la administración de OTROS ANTIDEPRESIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> -para mejorar la <u>sintomatología depresiva</u>.
	FUERTE	<p>NO se pueden recomendar</p> <ul style="list-style-type: none"> -para la disminución del consumo de cocaína. -para la disminución de días de consumo a la semana.
	DÉBIL	<ul style="list-style-type: none"> -para la disminución del craving. -para la mejoría de las variables pragmáticas.
	DEP	

NICOTINA	FUERTE	No se recomienda la administración de BUPROPION para disminuir el consumo de nicotina.
-----------------	---------------	---

ESQUIZOFRENIA Ver Algoritmos 2 y 7		
T. USO DE CANNABIS	DÉBIL	<p>PREGUNTA 9.</p> <p>No es posible recomendar el uso de OLANZAPINA, RISPERIDONA O HALOPERIDOL por encima de otro para la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo de cannabis o la mejoría de variables pragmáticas.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 10.</p> <p>Recomendamos la administración de IMIPRAMINA de forma coadyuvante al tratamiento antipsicótico habitual para la mejoría de la sintomatología afectiva.</p> <hr/> <p>Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de la IMIPRAMINA coadyuvante sobre la disminución del consumo de cannabis o sobre la mejoría de las variables pragmáticas, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 11.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CLOZAPINA para la disminución del consumo de cannabis.</p> <p>Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de la CLOZAPINA sobre la mejoría de la psicosis o sobre la mejoría de las variables pragmáticas en los pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.</p>
T. USO COCAINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 12.</p> <p>Se recomienda la administración de HALOPERIDOL por encima de OLANZAPINA para la disminución del <i>craving</i>.</p> <p>Se recomienda la administración de OLANZAPINA por encima de HALOPERIDOL para la mejora de variables pragmáticas de tipo efecto adverso motor.</p> <p>Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de estos antipsicóticos sobre la mejora de síntomas psicóticos en estos pacientes, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.</p>
		<p>PREGUNTA 13.</p>

	DÉBIL	No podemos recomendar la administración coadyuvante del AGONISTA DOPAMINÉRGICO MAZINDOL para la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo o del craving por cocaína o la mejoría de variables pragmáticas, hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.
T. USO ALCOHOL	DÉBIL	PREGUNTA 14. No podemos recomendar OLANZAPINA VS HALOPERIDOL para la mejora de los síntomas psicóticos. Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de LOS ANTIPSICÓTICOS (OLANZAPINA Y HALOPERIDOL) sobre la disminución del consumo y/o el <i>craving a alcohol</i> , la mejora de las variables pragmáticas, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.
	DÉBIL	PREGUNTA 15. Se recomienda la administración de NALTREXONA coadyuvante para la disminución del craving de alcohol. Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de LOS ANTAGONISTAS OPIÁCEOS sobre la mejoría de los síntomas psicóticos, o la mejoría de las variables pragmáticas, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.
	DÉBIL	PREGUNTA 16. Dado que no existe evidencia sobre la eficacia del ACAMPROSATO coadyuvante sobre la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo de alcohol o la mejoría de las variables pragmáticas, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes. No podemos recomendar la administración coadyuvante de ACAMPROSATO a pesar de existir evidencia favorable para la mejoría de los síntomas cognitivos asociados a la psicosis, ya que existen resultados negativos en algunas de las subescalas.
T. USO DE SUSTANCIAS	DÉBIL	PREGUNTA 19. Se recomienda el uso de ANTIPSICOTICOS DE SEGUNDA GENERACION por encima de LOS ANTIPSICOTICOS DE PRIMERA GENERACION para la mejoría de los síntomas psicóticos en pacientes con Esquizofrenia y policonsumo de sustancias. Asimismo, dentro de los ASG, el uso de OLANZAPINA se recomendaría por encima del de RISPERIDONA . Dado que no existe evidencia sobre la eficacia del uso de antipsicóticos sobre la disminución del policonsumo de sustancias ni sobre la mejoría en las variables pragmáticas en pacientes con un policonsumo de sustancias comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación

		<p>hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 20.</p> <p>No parecen existir diferencias entre las distintas INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS en la mejoría de la sintomatología psicótica, por lo que no podemos recomendar una intervención.</p> <p>No parecen existir diferencias entre las distintas INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS en la mejoría del consumo de sustancias por lo que no podemos recomendar una intervención.</p> <p>No parecen existir diferencias entre las distintas INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS evaluadas en lo que respecta a la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad (número de hospitalizaciones, escala GAF y escala SOFA).</p>
DEP NICOTINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 17.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de BUPROPION para la disminución de los síntomas positivos, negativos o depresivos de esquizofrenia.</p>
	FUERTE	<p>Se recomienda la administración coadyuvante de BUPROPION para conseguir la abstinencia de nicotina.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia del BUPROPION coadyuvante sobre variables pragmáticas, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación.</p>
	FUERTE	<p>PREGUNTA 18.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de VARENICLINA coadyuvante en los síntomas de esquizofrenia, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación.</p> <p>Se recomienda la administración coadyuvante de VARENICLINA para conseguir la abstinencia.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de VARENICLINA coadyuvante en las variables pragmáticas, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación.</p>

TRASTORNO ANSIEDAD

Ver Algoritmos 3 y 8

T. USO DE ALCOHOL	DÉBIL	<p>PREGUNTA 21.</p> <p>No podemos recomendar los ISRS para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT.</p> <p>No podemos recomendar los ISRS (Sertralina) para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 22.</p> <p>Se recomienda la administración de DESIPRAMINA para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEP.</p> <p>No podemos recomendar la DESIPRAMINA para la reducción del uso de alcohol en pacientes con TEPT.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 23.</p> <p>Se recomienda la administración de NALTREXONA para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT.</p> <p>No podemos recomendar la NALTREXONA para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 24.</p> <p>No podemos recomendar el DISULFIRAM para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT.</p> <p>No podemos recomendar el DISULFIRAM para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 25.</p> <p>No podemos recomendar NALTREXONA + DISULFIRAM para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT.</p> <p>No podemos recomendar NALTREXONA + DISULFIRAM para reducir el uso de alcohol en pacientes con TEPT.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 26.</p> <p>No podemos recomendar los ISRS para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Ansiedad Social.</p> <p>Podemos recomendar los ISRS (Paroxetina) para la reducción del uso de alcohol en pacientes con Ansiedad Social.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 27.</p> <p>No podemos recomendar la BUSPIRONA para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes con un T. Ansiedad.</p> <p>No podemos recomendar la BUSPIRONA para reducir el consumo de alcohol en pacientes con un T. Ansiedad.</p>
T. USO DE CANNABIS		No hay evidencia
T. USO COCAINA		No hay evidencia

DEP NICOTINA		No hay evidencia
T. USO SUSTANCIAS	DÉBIL	<p>PREGUNTA 28.</p> <p>En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no podemos recomendar una intervención con <u>TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS INTEGRADOS</u> frente a tratamientos no integrados en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología del TEPT.</p> <p>En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no podemos recomendar una intervención con <u>TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS INTEGRADOS</u> frente a tratamientos no integrados en lo que respecta a la disminución del consumo de sustancias.</p>

TRASTORNO BIPOLAR

Ver Algoritmo 4

T. USO DE ALCOHOL	DÉBIL	<p>PREGUNTA 29.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de VALPROATO para el control de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>Recomendamos la administración de VALPROATO para disminuir el consumo de alcohol.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de VALPROATO para mejorar las variables pragmáticas y funcionales.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 30.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de QUETIAPINA para disminuir los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de QUETIAPINA para disminuir el consumo de alcohol.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de QUETIAPINA para la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 31.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de ACAMPROSATO para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de ACAMPROSATO para disminuir el consumo de alcohol.</p> <p>No existe evidencia sobre la administración coadyuvante de ACAMPROSATO para la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 32.</p> <p>No podemos recomendar la administración coadyuvante de NALTREXONA para disminuir la sintomatología maníaca o depresiva.</p> <p>Recomendamos la administración coadyuvante de NALTREXONA para disminuir el consumo de alcohol.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de NALTREXONA frente a placebo en las variables pragmáticas y funcionales.</p>
		<p>PREGUNTA 33.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de DISULFIRAM para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de DISULFIRAM en las variables pragmáticas y funcionales.</p>

	DÉBIL	No podemos recomendar la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM</u> para la disminución del consumo de alcohol.
	DÉBIL	PREGUNTA 34. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM Y NALTREXONA</u> para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM Y NALTREXONA</u> en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales. No podemos recomendar la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM Y NALTREXONA</u> para la disminución del consumo de alcohol.
	DÉBIL	PREGUNTA 35. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> (frente a disulfiram) en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> (frente a disulfiram) en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales. No podemos recomendar la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> frente a disulfiram en la disminución del consumo de alcohol.
	DÉBIL	PREGUNTA 36. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> (frente a naltrexona más disulfiram) para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> (frente a naltrexona y disulfiram) en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales. No podemos recomendar la administración coadyuvante de <u>NALTREXONA</u> frente a naltrexona y disulfiram para la disminución del consumo de alcohol.
	DÉBIL	PREGUNTA 37. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM</u> (frente a naltrexona más disulfiram) para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM</u> (frente a naltrexona y disulfiram) en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales. No podemos recomendar la administración coadyuvante de <u>DISULFIRAM</u> frente a naltrexona y disulfiram para la disminución del

		consumo de alcohol.
T. USO DE CANNABIS		No hay evidencia
T. USO COCAINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 38.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la disminución del consumo de cocaína.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.</p>
	DÉBIL	<p>PREGUNTA 40.</p> <p>No podemos recomendar la administración de LAMOTRIGINA para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>Recomendamos la administración de LAMOTRIGINA para la disminución del consumo de cocaína.</p> <p>No podemos recomendar la administración de LAMOTRIGINA para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad.</p>
T. USO METANFET	DÉBIL	<p>PREGUNTA 39.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la disminución del consumo de metanfetamina.</p> <p>No podemos recomendar la administración de CITICOLINA para la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.</p>
T. USO PSICOESTIM	DÉBIL	<p>PREGUNTA 41.</p> <p>No podemos recomendar la administración de QUETIAPINA frente a risperidona para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.</p> <p>No podemos recomendar la administración de QUETIAPINA frente a risperidona para la disminución del consumo de psicoestimulante.</p> <p>No podemos recomendar la administración de QUETIAPINA frente a risperidona para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad.</p>
DEP NICOTINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 42.</p> <p>No podemos recomendar la administración de VARENICLINA para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar (aunque se detecta una tendencia en la sintomatología depresiva).</p> <p>Recomendamos la VARENICLINA para la abstinencia de nicotina, para el mantenimiento de la abstinencia y para la reducción de los niveles de CO. Sin embargo, la Vareniclina presentó mayor tasa de efectos adversos (“sueños anormales”) que el grupo de placebo por lo que se recomienda considerar los riesgos.</p>
T. USO DE SUSTANCIAS	DÉBIL	<p>PREGUNTA 43.</p> <p>Recomendamos la TERAPIA DE GRUPO INTEGRADA para la disminución del consumo de sustancias.</p>

**TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCION
E HIPERACTIVIDAD**

Ver Algoritmo 5

T. USO DE ALCOHOL	DÉBIL	<p>PREGUNTA 44.</p> <p>Recomendamos la <u>ATOMOXETINA</u> para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>Recomendamos la <u>ATOMOXETINA</u> para mejorar el <i>craving</i> de alcohol, pero no se recomienda la Atomoxetina para disminuir el consumo de alcohol.</p> <p>Se desaconseja la <u>ATOMOXETINA</u> para mejorar el abandono del tratamiento.</p> <p>La <u>ATOMOXETINA</u> parece segura y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de alcohol.</p>
T. USO DE CANNABIS	DÉBIL	<p>PREGUNTA 45.</p> <p>Recomendamos la <u>ATOMOXETINA</u> para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomienda la <u>ATOMOXETINA</u> para disminuir el consumo o el <i>craving</i> de cannabis.</p> <p>No se recomienda la <u>ATOMOXETINA</u> para mejorar el abandono del tratamiento.</p> <p>La <u>ATOMOXETINA</u> parece segura y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de cannabis.</p>
T. USO COCAINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 46.</p> <p>No se recomienda el <u>METILFENIDATO</u> para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomienda el <u>METILFENIDATO</u> para disminuir el consumo de cocaína. No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el <i>craving</i>.</p> <p>No se recomienda el <u>METILFENIDATO</u> para mejorar el abandono del tratamiento.</p> <p>El <u>METILFENIDATO</u> parece seguro y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína.</p>
DEP NICOTINA	DÉBIL	<p>PREGUNTA 47.</p> <p>Recomendamos el <u>METILFENIDATO</u> para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomienda la <u>LISDEXANFETAMINA</u> para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomienda el <u>METILFENIDATO</u> ni la <u>LISDEXANFETAMINA</u> para</p>

		<p>mejorar el consumo de nicotina. No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el <i>craving</i>.</p> <p>No se recomienda el METILFENIDATO ni la LISDEXANFETAMINA para mejorar el abandono del tratamiento.</p>
T. USO SUSTANCIAS	DÉBIL	<p>PREGUNTA 48.</p> <p>Recomendamos los PSICOESTIMULANTES (METILFENIDATO O LISDEXANFETAMINA) para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomiendan PSICOESTIMULANTES (METILFENIDATO O LISDEXANFETAMINA) para mejorar el consumo de sustancias.</p>
	FUERTE	<p>No se recomiendan los PSICOESTIMULANTES (METILFENIDATO O LISDEXANFETAMINA) para mejorar el abandono del tratamiento. No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el <i>craving</i>.</p> <p>Los Psicoestimulantes PSICOESTIMULANTES (METILFENIDATO O LISDEXANFETAMINA) parecen seguros y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia.</p>
TRATAM PSICOLOGICO	DÉBIL	<p>PREGUNTA 49.</p> <p>Recomendamos los fármacos NO ESTIMULANTES (ATOMOXETINA) para mejorar los síntomas de TDAH.</p> <p>No se recomiendan los fármacos NO ESTIMULANTES (ATOMOXETINA) para disminuir el consumo de sustancias. No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el <i>craving</i>.</p>
	FUERTE	<p>No se recomiendan los fármacos NO ESTIMULANTES (ATOMOXETINA) para mejorar el abandono del tratamiento.</p> <p>Recomendamos los fármacos NO ESTIMULANTES (ATOMOXETINA) por razones de seguridad en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia.</p>
TRATAM PSICOLOGICO		<p>PREGUNTA 50.</p> <p>No hay evidencia</p>

En psiquiatría, la coexistencia de trastornos por consumo de sustancias psicotropas con otros diagnósticos psiquiátricos se denomina “Patología Dual” o “Diagnóstico Dual”. Desde hace años se ha consolidado el interés por este tipo de diagnóstico en la práctica clínica cotidiana debido a una mejor comprensión de las relaciones neuropsicobiológicas existentes entre los trastornos por uso de sustancias y las otras patologías psiquiátricas, a su elevada prevalencia, al aumento de la disponibilidad y variedad de sustancias con potencial de abuso en el mercado y a la mejora en la atención prestada a estos pacientes en los distintos dispositivos asistenciales¹.

Las consecuencias de la coexistencia de un trastorno por uso de sustancias y otro trastorno psiquiátrico son un mayor número de hospitalizaciones, mayor frecuentación de los servicios de urgencias, mayor número de recaídas (tanto en el consumo de tóxicos como en el trastorno psiquiátrico), mayor inestabilidad familiar y marginación social, mayor presencia de conducta violenta o ilegal, ideación o conducta suicida, menor cumplimiento de la medicación, peor respuesta al tratamiento y mayores dificultades de acceso a la red asistencial. Todo ello a su vez implica un mayor gasto sanitario y el consumo de más recursos asistenciales².

Prevalencia

Las cifras de prevalencia de pacientes con Diagnóstico Dual son desiguales dependiendo de la población estudiada (pacientes ingresados o ambulatorios, con trastorno por uso de sustancias o con un trastorno mental grave como enfermedad primaria, inclusión o no de la dependencia de nicotina...). Los estudios Epidemiologic Catchment Area (ECA)³ y el National Comorbidity Survey (NCS)⁴ obtuvieron unas cifras de comorbilidad entre trastornos mentales y dependencias a sustancias del 29% al 80% y el NIDA (National Institute on Drug Abuse) estima que más del 60 % de los pacientes con trastornos por uso de sustancias pueden presentar de otro trastorno mental. Otros estudios epidemiológicos internacionales revelan que la comorbilidad de abuso o dependencia a sustancias se da entre el 70 y el 80% en los pacientes con esquizofrenia, en más del 60% con trastorno bipolar, en más del 70% con trastornos de personalidad graves y en más del 30% con trastornos de ansiedad y depresión^{5 6 7}.

Se puede concluir que más del 25% de los enfermos en tratamiento en servicios de salud mental presentan un trastorno por uso de sustancias a lo largo de su vida, y que casi el 70% de los pacientes en tratamiento en dispositivos específicos para adicciones presentan un trastorno mental a lo largo de su vida.

Tratamiento farmacológico y psicológico

Tratamiento integrado o combinado.

Los más recientes documentos de consenso sobre las recomendaciones terapéuticas en patología dual son unánimes a la hora de abogar por integrar el tratamiento del TUS con las estrategias de manejo de los trastornos mentales no relacionados con el uso de sustancias. Es incorrecto asumir que el tratamiento del trastorno no relacionado con el uso de sustancias bastará para controlar el TUS y viceversa. Dicho tratamiento integrado o combinado exige incorporar y, en ocasiones, modificar algunos aspectos de los tratamientos que se aplican cuando ambas patologías no coexisten. Lo deseable es que el tratamiento combine intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas (en formato individual y/o grupal) así como intervenciones familiares o sociales, si es preciso. Los tratamientos psicosociales más habituales incluyen: abordajes motivacionales, terapia cognitivo-conductual, manejo de contingencias, prevención de recaídas, “*case management*” y entrenamiento en habilidades. Para ser eficaces deben estar: bien coordinados, considerar el trabajo en equipo y multidisciplinar, tener personal entrenado, brindar atención sanitaria durante 24 horas al día así como proporcionar distintos tipos de programas e incluir el seguimiento a largo plazo⁸⁻¹¹.

Inicio y duración del tratamiento.

Un aspecto que ha generado controversia es el relacionado con el inicio del tratamiento en los pacientes con Diagnóstico Dual, en concreto, si deben empezar a tratarse simultáneamente ambos trastornos o el tratamiento de uno de ellos debe de preceder al del otro. A la hora de tomar una decisión en este sentido, deben evaluarse al menos los siguientes factores: grado de certidumbre diagnóstica, gravedad de la psicopatología del paciente y balance riesgo/beneficio de iniciar o posponer el tratamiento simultáneo. Inicialmente, lo idóneo es lograr la implicación del paciente con el tratamiento y conseguir controlar los síntomas más graves de ambos trastornos. Esto implica la detección de síntomas de intoxicación y/o abstinencia de sustancias en la primera evaluación del paciente. Algunos síntomas psiquiátricos graves (como los síntomas psicóticos) pueden manejarse mientras el paciente está en un período de intoxicación o de abstinencia, haciéndose necesario, frecuentemente, de un dispositivo asistencial adecuado (Urgencia Psiquiátrica o Unidad de Hospitalización) que garantice la estabilización del cuadro. Los tratamientos de deshabituación es recomendable iniciarlos una vez se haya logrado controlar la sintomatología psiquiátrica más grave. Como pauta general para todos los trastornos, si los síntomas son graves o moderados y suponen una notable limitación funcional al paciente, se recomienda que se inicie el tratamiento combinado lo antes posible¹².

En cuanto a la duración, no hay evidencias que sugieran que deba modificarse las pautas temporales recomendadas en los distintos algoritmos de tratamiento de las condiciones diagnósticas por separado.

Elección del tratamiento farmacológico

A la hora de elegir un tratamiento farmacológico, se deberán tener en consideración aspectos tales como la tolerabilidad y seguridad del mismo, las interacciones entre fármacos, pero, muy

especialmente, la posibilidad de que genere tolerancia-dependencia. El clínico debe pautar con precaución los fármacos con potencial de abuso y monitorizar estrechamente el seguimiento. En ocasiones, la presencia de patología Dual motiva que se modifiquen algunos de los pasos de los algoritmos terapéuticos recomendados cuando no tiene lugar la comorbilidad entre trastornos. Un ejemplo de esto último es la precaución que requiere la prescripción de disulfiram en pacientes con trastornos psicóticos por la posibilidad de que empeore dichos síntomas.

Otro aspecto a tener en cuenta en la elección del tratamiento, es la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento, algo que es más frecuente entre quienes padecen Diagnóstico Dual. En la falta de adherencia pueden influir factores tales como: temores en cuanto a la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, presencia de efectos adversos, deterioro cognitivo, ausencia de motivación, falta de apoyo psicosocial o cogniciones erróneas (propias y/o fomentadas por el entorno) en torno a los beneficios de mantenerse “sin ningún tratamiento”. Es preciso tener en cuenta esta situación porque puede condicionar la elección de determinados medicamentos o la posología de los mismos (p.ej.: pauta intramuscular de administración de antipsicóticos).

En la actualidad, existen diversos metaanálisis y revisiones sobre el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes con un Diagnóstico Dual^{8,9,14-19}, pero no existe ninguna Guía Clínica que incluya varios trastornos mentales graves y el consumo de diversas sustancias y con recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico y psicológico de estos pacientes.

ALCANCE DE ESTA GPC

Una *Guía de Práctica Clínica (GPC)* es un documento con una estructura sistematizada, diseñado para ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica, en la que el objetivo final es llegar a una serie de Recomendaciones.

Esta *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico y Psicológico de los pacientes con un Trastorno Mental Grave y un Trastorno por Consumo de Sustancias Comórbido* recoge recomendaciones basadas en la evidencia científica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes con un trastorno mental grave y un consumo de sustancias comórbido.

Usuarios Diana

Esta *Guía de Práctica Clínica* va dirigida especialmente a todos aquellos profesionales sanitarios (psiquiatras, profesionales en el campo de la Patología Dual, psicólogos y médicos de Atención Primaria) que toman decisiones sobre el tratamiento farmacológico y/o psicológico de los pacientes con un trastorno mental grave y un trastorno por uso de sustancias comórbido.

Esta *Guía de Práctica Clínica* no ha tenido en cuenta las preferencias y puntos de vista de los pacientes y familiares ya que la evidencia disponible es escasa. Sin embargo, algunas de las recomendaciones de esta *Guía de Práctica Clínica* se incorporaron al Proyecto Essencial. El Proyecto Essencial, coordinado por la **Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)** con el apoyo de la **Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears**, identifica prácticas clínicas de poco valor y promueve recomendaciones para evitarlas

Población Diana

La población diana de esta *Guía de práctica clínica* son las personas mayores de 18 años con las características siguientes:

- Presencia de un Trastorno Mental Grave, que incluye
 - Trastorno Depresivo
 - Trastorno del espectro Esquizofrénico
 - Trastorno de Ansiedad
 - Trastorno Bipolar
 - Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

- Trastorno por uso de Cannabis, Cocaína, Alcohol y/o Nicotina

Los estudios incluidos en esta Guía de Práctica Clínica debían cumplir y proporcionar la siguiente información:

- (a) diseño: ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de cualquier tratamiento farmacológico o tratamiento psicológico;
- (b) pacientes diagnosticados de trastorno Depresivo mayor, Esquizofrenia, Trastorno de Ansiedad, Trastorno Bipolar, TDAH y trastorno por uso de sustancias (alcohol, cannabis, cocaína o nicotina) ;
- c) los estudios debían evaluar como variables de resultado el consumo (disminución o abstinencia) de la sustancia y/o los síntomas del trastorno psiquiátrico.

Las recomendaciones de esta *Guía de Práctica Clínica* se clasifican como:

- Recomendaciones fuertes: La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.
- Recomendaciones débiles: Diferentes opciones son apropiadas para diferentes pacientes. El psiquiatra/psicólogo tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.

No se recogen recomendaciones sobre población infanto-juvenil.

No se recogen recomendaciones sobre el Trastorno por uso de opiáceos porque en la revisión de la literatura afectuada prácticamente no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos alatorizados para su inclusión en esta Guía de Práctica Clínica.

OBJETIVOS

La *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico y Psicológico de los pacientes con un Trastorno Mental Grave y un Trastorno por Consumo de Sustancias Comórbido* se planificó de forma que incluyera el análisis de la situación, la detección de las necesidades y la elaboración de propuestas de actuación terapéutica desde el ámbito farmacológico y psicológico.

El objetivo principal de esta Guía es recoger recomendaciones concretas basadas en los resultados de la literatura científica para tratar a pacientes con un trastorno mental grave y un consumo de sustancias atendidos en centros de tratamiento hospitalarios y ambulatorios.

Dicho objetivo puede dividirse en objetivos específicos:

- Recomendaciones farmacológicas y psicológicas para el tratamiento de los pacientes con un **trastorno depresivo mayor y un trastorno por uso de sustancias** (cocaína, cannabis, alcohol, nicotina).
- Recomendaciones farmacológicas y psicológicas para el tratamiento de los pacientes con una **Esquizofrenia y un trastorno por uso de sustancias** (cocaína, cannabis, alcohol, nicotina).

-
- Recomendaciones farmacológicas y psicológicas para el tratamiento de los pacientes con un **trastorno de ansiedad y un trastorno por uso de sustancias** (cocaína, cannabis, alcohol, nicotina).
 - Recomendaciones farmacológicas y psicológicas para el tratamiento de los pacientes con un **trastorno bipolar y un trastorno por uso de sustancias** (cocaína, cannabis, alcohol, nicotina).
 - Recomendaciones farmacológicas y psicológicas para el tratamiento de los pacientes con un **trastorno por déficit de atención e hiperactividad y un trastorno por uso de sustancias** (cocaína, cannabis, alcohol, nicotina).

3.1. INTRODUCCIÓN GENERAL A LA METODOLOGIA

Las guías de práctica clínica formulan recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para dar apoyo al abordaje de problemas de salud concretos.

En esta *Guía de Práctica Clínica* se han desarrollado sistemáticamente recomendaciones basadas en los resultados de la investigación sobre una serie de preguntas elaboradas por un grupo de trabajo multidisciplinario. Los pasos básicos para llevar a cabo la guía han sido los siguientes:

- Constitución del grupo de trabajo.
- Formulación de las preguntas clínicas de la guía.
- Búsqueda de la literatura científica relevante para contestar a las preguntas clínicas.
- Síntesis crítica y evaluación de la literatura científica identificada.
- Formulación de las recomendaciones a partir del sistema GRADE.

3.2. CONSTITUCIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Para la constitución del grupo de trabajo se tuvo en cuenta la multidisciplinariedad de los profesionales. El equipo está formado por especialistas en psiquiatría, farmacología y psicología, considerándose clave que estuviesen representadas cada una de las disciplinas. Se contactó con los profesionales a nivel estatal que tuvieran más experiencia en el tratamiento, manejo e investigación de pacientes con un trastorno mental grave y un consumo de sustancias comórbido (pacientes con Patología Dual o pacientes Duales). Los conflictos de interés de cada uno de los integrantes del grupo se encuentran indicados en el [Anexo 1](#).

Se realizaron reuniones bi-mensuales tanto presenciales como mediante video-conferencias entre Junio 2013 y Mayo 2016.

En la primera reunión, se formaron 6 grupos en función de los diagnósticos clínicos que contemplaba la Guía. Cada grupo incluía un coordinador, un relator y resto de componentes. Aunque estos grupos manejaron de forma independiente la evidencia científica, todos los integrantes de cada grupo asistieron y participaron en las reuniones de debate y de seguimiento. Los grupos quedaron establecidos de la siguiente forma 1) Trastornos del espectro esquizofrénico y Consumo de sustancias, 2) Trastorno Bipolar y Consumo de sustancias, 3) Trastorno Depresivo y Consumo de sustancias, 4) Trastorno de Ansiedad y Consumo de sustancias, 5) Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Consumo de sustancias, y 6) Intervenciones Psicológicas.

Aunque el diagnóstico de “Primeros Episodios Psicótico y consumo de sustancias” fue inicialmente un grupo independiente, se incluyó posteriormente en el grupo de Trastorno del espectro Esquizofrénico y consumo de sustancias.

3.3 FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS CLÍNICAS

En una primera reunión con los miembros del grupo de trabajo se definieron las preguntas clínicas a las que debería responder la guía.

Se siguió un proceso de elaboración de preguntas clínicas estructuradas (*Preguntas en formato PICO*), en las que se identificaron los pacientes, las intervenciones, el comparador de las mismas, y las variables de resultado más relevantes que debían reflejar las preguntas ([Tabla 1](#)). Las preguntas PICO se elaboraron con el objetivo de contestar la pregunta “¿Cual es el efecto de una intervención farmacológica y/p psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con un trastorno mental grave y un trastorno por uso de sustancias?” . En el [Anexo 3](#) se incluye el modelo general de pregunta PICO utilizado en esta Guía de Práctica Clínica.

En el apartado 6, Intervenciones Psicológicas, se agruparon todas las preguntas PICO de Intervención Psicológica incluidas en los demás apartados diagnósticos. Por este motivo, las preguntas PICO correspondientes a las Intervenciones Psicológicas se encuentran repetidas.

Tabla 1. Estructura de las preguntas PICO

Pacientes/ población

¿Cuales son los pacientes de interés? ¿Existe algún subgrupo de pacientes a contemplar?

Intervención

¿Qué intervención, tratamiento o abordaje vamos a estudiar?

Comparación

¿Con que alternativa se compara la intervención?

Desenlace

¿Qué es lo más importante para el paciente? ¿Qué desenlaces se van a considerar? ¿Variables a corto plazo? ¿Mortalidad? ¿Morbilidad? ¿Tasas de recaída? ¿Incorporación laboral, funcionalidad física y social? ¿Calidad de vida?

Respecto a los **pacientes**, se definió el perfil de personas con un trastorno mental grave, incluyendo T Bipolar, T del espectro esquizofrénico, T Ansiedad, T Depresivo y TDAH, siguiendo los criterios de las distintas versiones del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, de la Asociación Americana de Psiquiatría. Las **intervenciones** de interés se clasificaron fundamentalmente en un bloque de tratamientos farmacológicos y otro bloque de tratamiento psicológico.

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En el proceso de formulación de las preguntas clínicas de esta *Guía de Práctica Clínica* (preguntas PICO), el grupo de trabajo estableció de forma explícita cuáles eran las variables de resultado de interés, y las clasificó según su importancia relativa siguiendo las directrices del sistema GRADE^{20 21 22 23 24} ([Anexo 3](#)). Es imprescindible hacer esta clasificación en el momento en que se formulan las preguntas clínicas para la guía, y no según el volumen de literatura científica identificada.

En este proceso de clasificación se llegó al acuerdo de la importancia relativa de las variables por consenso entre los miembros del grupo de trabajo, a partir de la puntuación de cada una de las variables en la escala siguiente:

- **Del 1 al 3:** variables de resultado no importantes para la toma de decisiones, que no desarrollan un papel importante en la formulación de las recomendaciones.
- **Del 4 al 6:** variables de resultado importantes pero no clave para la toma de decisiones.
- **Del 7 al 9:** variables de resultado clave para la toma de decisiones en las que se debería basar la formulación de las recomendaciones.

3.4. BÚSQUEDA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

En una primera fase se realizó una búsqueda de otras guías de práctica clínica sobre el tratamiento de pacientes con un trastorno mental grave y un consumo de sustancias, para comprobar qué revisiones sistemáticas y/o revisiones Cochrane y/o metaanálisis consideraban para formular sus recomendaciones. Se consultaron las fuentes de información siguientes:

- TRIP database
- Excelencia Clínica
- NHS National Library of Guidelines
- AHRQ National Guideline Clearinghouse
- Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment (HTA) Database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- MEDLINE (acceso mediante PubMed)
- PsycINFO (acceso mediante Ovid)

También se consultaron los sitios web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, como el National Institute for Clinical Excellence, o de instituciones gubernamentales, como el Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Dado que no se hallaron revisiones sistemáticas y/o revisiones Cochrane y/o metaanálisis para cada pregunta PICO, en una segunda fase se buscaron ensayos clínicos aleatorizados para actualizar la evidencia disponible y poder contestar las PICO planteadas. Si las estrategias de búsqueda no estaban disponibles, se diseñaba una mediante la combinación de descriptores y términos en texto libre para cada pregunta de interés. Se usaron filtros validados para identificar revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. En esta fase se consultaron las bases de datos electrónicas siguientes:

-
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library)
 - MEDLINE (acceso mediante PubMed)
 - EMBASE (acceso mediante Ovid)
 - PsycINFO (acceso mediante Ovid)

Aunque no se establecieron filtros lingüísticos en las búsquedas, se consideraron estudios publicados principalmente en inglés, español y francés. Las búsquedas de la literatura se llevaron a cabo hasta Diciembre 2015, pero se hizo un seguimiento continuo de revistas de impacto durante todo el proceso de elaboración de la guía. La última búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante el mes de Mayo de 2016. En el [Anexo 2](#) se incluye el string de estrategia de búsqueda bibliográfica asociado a las preguntas PICO incluidas en esta *Guía de Práctica Clínica*.

Criterios de inclusión

Para ser incluidos en la *Guía de Práctica Clínica*, los estudios debían cumplir y proporcionar la siguiente información: (a) diseño: metaanálisis, revisión Cochrane, revisión sistemática o ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de cualquier tratamiento farmacológico o tratamiento psicológico; (b) pacientes diagnosticados de trastorno Depresivo mayor, Esquizofrenia, Trastorno de Ansiedad, Trastorno Bipolar, TDAH y trastorno por uso de sustancias (alcohol, cannabis, cocaína o nicotina); c) los estudios debían evaluar como variables de resultado el consumo (disminución o abstinencia) de la sustancia y/o los síntomas del trastorno psiquiátrico. En el [Anexo 4](#) se describen las características principales de estos estudios.

3.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES MEDIANTE EL SISTEMA GRADE

3.5.1. Síntesis crítica y evaluación de la calidad de la evidencia

Tal como se ha indicado anteriormente, para la elaboración de esta *Guía de Práctica Clínica* solo se incluyeron metaanálisis, revisiones Cochrane y en su defecto, ensayos clínicos aleatorizados. En caso de existir metaanálisis o revisiones Cochrane para una determinada pregunta PICO, los datos metaanalizados fueron añadidos directamente al sistema GRADE. Las revisiones sistemáticas se utilizaron únicamente para detectar todos los ensayos clínicos relacionados con la pregunta PICO, analizándose los datos de los mismos de forma individual con el programa de libre distribución Review Manager (RevMan) ²⁵, para su posterior inclusión en el sistema GRADE.

La calidad de la evidencia para cada una de las preguntas PICO de interés propuestas por el grupo de trabajo se evaluó utilizando el sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org) (Tablas 2 y 3). El sistema GRADE se basa en una evaluación secuencial de la calidad de la evidencia y propone una serie de factores que pueden hacer disminuir la calidad de los ensayos clínicos (que se consideran de calidad alta) y otros factores que pueden hacer aumentar la calidad de los estudios observacionales (que se consideran de calidad baja) ^{20 21 22 23 24 26}.

Estos son los aspectos que pueden contribuir a reducir la calidad de los ensayos clínicos:

- **Diseño de los estudios:** se evaluaron las fuentes principales de sesgo que pueden influir en la estimación del efecto en un ensayo clínico:
 - cómo se genera la secuencia de aleatorización
 - si esta secuencia está encubierta
 - si hay enmascaramiento en los estudios
 - si se han producido pérdidas importantes de pacientes que puedan afectar a los resultados
 - el uso de variables de resultado compuestas
 - la finalización de los estudios antes de tiempo.
- **Resultados inconsistentes:** si se dispone de estimaciones distintas del efecto de un tratamiento entre varios estudios sobre el mismo tema, se puede sospechar que existen diferencias razonables entre estos estudios que no permiten sacar conclusiones firmes sobre el tratamiento evaluado. Normalmente este aspecto se evalúa con el análisis de heterogeneidad o de variabilidad de los resultados. Esta variabilidad puede ser debida a diferencias entre los estudios disponibles en los participantes (efecto moderado de un fármaco en los pacientes más graves), las intervenciones (distintas dosis de un fármaco en distintos estudios), o en la variable de resultado (medidas con distintas escalas de la ansiedad).
- **Ausencia de literatura científica directa:** se produce cuando no se dispone de comparaciones directas entre dos tratamientos (comparación de cada uno de los tratamientos con placebo, pero no entre ambos), o cuando se hacen extrapolaciones de los resultados de un estudio que ha evaluado intervenciones distintas a la de interés (disponer de estudios sobre modalidades de psicoterapia prolongadas para contestar a preguntas sobre modalidades breves o estratégicas).

De la misma manera puede ser frecuente que las poblaciones de los estudios evaluados sean diferentes de las de un contexto local (vías de consumo de la cocaína muy distintas de las de la realidad de nuestro entorno) que reduce la validez externa de los resultados de estos estudios.

- **Imprecisión:** cuando se dispone de estudios que incluyen pocos pacientes y los resultados muestran pocos acontecimientos de interés, sus intervalos de confianza serán bastante amplios. Según como cubrían estos aspectos los estudios que aportan resultados para las distintas variables de resultado consideradas, la calidad de la evidencia se calificará de alta, moderada, baja o muy baja. Se empezó considerando que la calidad era alta para una determinada variable y se bajó una categoría si se detectaban problemas en cualquiera de los aspectos mencionados.

El proceso para determinar esta clasificación se registró en unas Tablas resumen recogidas en el [Anexo 5](#), en las que se indican el número de pacientes en cada intervención, la estimación del tamaño del efecto y la calidad de la evidencia para cada desenlace. La clasificación final de la evidencia siempre estaba determinada por la calidad más baja entre todas las variables clave consideradas para formular una recomendación.

Tabla 2. Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	-Limitación importante (-1) o muy importante (-2) del diseño	-Asociación - Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2) basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1) - Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5) basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2) -Gradiente dosis-respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada		-Inconsistencia (-1)	
Baja	Estudios observacionales	-Evidencia directa: Alguna (-1) o Gran (-2) incertidumbre	
Muy baja	Otros tipos de diseño	-Datos imprecisos (-1) -Sesgo de publicación: Alta probabilidad (-1)	

3.5.2. Graduación de la fuerza de la recomendación

El sistema GRADE propone un sistema sencillo para graduar la fuerza de las recomendaciones según si son fuertes o débiles (Tabla 3). Se formula una recomendación fuerte en favor de una intervención cuando se confía en que los efectos beneficiosos superen los daños. En cambio, se formula una recomendación fuerte en contra de una intervención cuando los beneficios no superan los efectos adversos. Las formulaciones débiles, tanto a favor como en contra de una intervención, se formulan cuando no se dispone de suficientes pruebas científicas sobre los efectos de una intervención.

Las recomendaciones incluídas en la presente Guía se formularon teniendo en cuenta los siguientes factores:

Balance entre los beneficios y los riesgos: cuanto mayor es la diferencia entre beneficios y riesgos de una intervención, más probable es formular una recomendación fuerte.

Calidad de la evidencia científica: como se ha comentado, el grado de certeza sobre la estimación del efecto de una intervención viene determinado por una serie de factores que condicionan la confianza que se puede tener en sus posibles efectos. Si la calidad de la evidencia es baja, por muy grande que sea la magnitud del efecto de una intervención, la confianza disminuye y con ella la fuerza con la que se gradúa la recomendación.

Valores y preferencias de los pacientes: los profesionales sanitarios, los pacientes y la sociedad deberían ver reflejadas sus preferencias a la hora de formular recomendaciones. El hecho de que se disponga de algún tratamiento con grandes beneficios que puedan provocar grandes molestias a los pacientes, o bien fármacos con un cumplimiento bajo deberían modular la fuerza de una recomendación.

En esta GPC no se tuvieron en cuenta las preferencias de los pacientes.

Costes: En esta GPC no se realizó un análisis de costes debido a la escasa evidencia científica disponible.

En el proceso de elaboración de esta *Guía de Práctica Clínica*, cada subgrupo diagnóstico expuso las recomendaciones a las que había llegado a partir del análisis de la evidencia científica, y se procedió al debate en el grupo general de la fuerza de dichas recomendaciones. De los factores descritos anteriormente, el que más se tuvo en cuenta para este debate fue la calidad de la evidencia, ya que no se disponía de información sobre los costes o sobre los valores y preferencias de los pacientes. En el caso del subgrupo de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y consumo de sustancias también se tuvo en cuenta el factor “balance entre beneficios y riesgos” por existir estudios al respecto.

No se incluyeron recomendaciones sobre población infanto-juvenil.

No se incluyeron recomendaciones sobre el Trastorno por uso de opiáceos porque en la revisión de la literatura afectuada prácticamente no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos alatorizados para su inclusión en esta Guía de Práctica Clínica.

Las entidades financiadoras de esta Guía, el Servicio Gallego de Salud y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica no influyeron en ningún punto de la elaboración de la misma ni en el consenso sobre las recomendaciones.

Tabla 3. Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte		
Para los pacientes	Para los clínicos	Para los gestores/planificadores
La mayoría de los pacientes estaría de acuerdo con la acción recomendada	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Implicaciones de una recomendación débil		
Un número importante de pacientes no estaría de acuerdo con la acción recomendada	Diferentes opciones son apropiadas para diferentes pacientes. El psiquiatra/psicólogo tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés

3.6. REVISIÓN EXTERNA

La revisión externa del texto de esta guía se realizó por un grupo independiente y multidisciplinario de expertos (Ver apartado A, Autoría, Revisión Externa, Entidades colaboradoras y Agradecimientos). El objetivo de la revisión fue recibir comentarios sobre la calidad de la GPC, evaluar la claridad, congruencia e información subyacente, así como la pertinencia, aplicabilidad y la interpretación de la evidencia en la que se fundamentaban las recomendaciones clínicas.

El proceso de revisión se realizó mediante el Instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (www.agreecollaboration.org), desarrollado para evaluar el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una Guía ²⁷. Un revisor externo de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) realizó la evaluación de la calidad metodológica de esta GPC. Todos los comentarios aportados por los Revisores fueron registrados e incorporados en el documento de la GPC. Los comentarios clave que afectaron a la pertinencia o sentido de una recomendación fueron discutidos posteriormente con el grupo de autores. La versión final fue revisada y aprobada por el grupo de trabajo.

4

Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un Trastorno Depresivo y un Trastorno por Uso de Sustancias

4.A. INTRODUCCION

¿Los pacientes con un Trastorno Depresivo consumen sustancias?

La comorbilidad entre los trastornos por uso de sustancias (TUS) y los trastornos depresivos constituye la patología dual más frecuente en el campo de las adicciones. Los estudios epidemiológicos muestran prevalencias que oscilan entre el 12 y el 80%, según si la población ha sido evaluada en población general o clínica ^{28 5 29 30}. La amplitud de los rangos se explica por la variabilidad de la muestra estudiadas, su procedencia (centros de salud mental/ centros de tratamientos por consumo de sustancias), los tipos de sustancias consumidas, las definiciones diagnósticas, los instrumentos utilizados para el diagnóstico y las diferencias geográficas de las muestras estudiadas ³¹. Recientemente, una revisión sistemática con metátesis de estudios epidemiológicos llevados a cabo entre 1990 y 2014 en población general, confirma la elevada asociación entre un trastorno depresivo mayor (TDM) y TUS ³². Esta asociación es mayor para el consumo de sustancias ilegales que para el alcohol y más elevada para trastornos con criterios de dependencia que para los trastornos por abuso, independientemente si se basaban en la prevalencia al largo de toda la vida o de los últimos 12 meses. En la [Tabla 4](#) se describen los principales resultados.

Tabla 4: Prevalencia TUS-TDM en estudios epidemiológicos en población general.

DM asociado a TUS	Alcohol	Abuso OR 1.53, 95% CI 1.20-1.95 Dependencia OR 3.09, 95% CI 2.38-4.03
	Otras sustancias	Abuso OR 3.80, 95% CI 3.02-4.78 Dependencia OR 4.83, 95% CI 3.01-7.73

En relación al género, las mujeres constituyen un grupo vulnerable debido a que los estudios realizados tanto en población general como los realizados en población clínica indican que la DM comórbida es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y además es dos veces más frecuente en las mujeres con TUS ³⁰.

¿Cuáles son las razones del elevado consumo de sustancias en pacientes con un Trastorno Depresivo?

Existen actualmente diferentes hipótesis que explican la elevada concurrencia de TDM y TUS ³¹

1) TUS y TDM comórbido comparten factores de riesgo comunes, como acontecimientos vitales estresantes, traumas psicológicos, vulnerabilidad genética y/o alteraciones neurobiológicas previas

que conducen a la aparición de ambos trastornos, sin que exista una relación causal entre ellos. Siendo los dos trastornos consecuencia de los mismos factores predisponentes.

2) El consumo continuado de las sustancias conlleva cambios neurobiológicos mediante mecanismos neuroadaptativos que median el TDM.

3) El trastorno por consumo de sustancias TUS se desarrolla posteriormente para aliviar los síntomas del TDM (hipótesis de la automedicación). En este caso, el TDM, incrementa las conductas de riesgo de consumo.

Ambos trastornos comparten mecanismos neuronales y moleculares implicados en su neurobiología incluyendo el sistema monoaminérgico; el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; el sistema inmunológico; factores neurotróficos; el sistema endocannabinoide; el ritmo circadiano y sistema de control de ingesta y metabolismo, así como los sistemas de recompensa^{33 34 35 36 37 38 39 40}. Asimismo, en ambas patologías los factores genéticos y ambientales son cruciales en la facilitación de mecanismos neurobiológicos relacionados con su psicopatología^{37 41}.

¿Cuáles son las sustancias que consumen los pacientes con un trastorno depresivo mayor?

A continuación se describen datos de prevalencia para las distintas sustancias de abuso más consumidas por los pacientes con un TDM.

Alcohol:

La comorbilidad entre la dependencia del alcohol y el TDM presenta una prevalencia de alrededor del 20%^{5 42 41}. La presencia de abuso de alcohol duplica el riesgo de desarrollar un TDM y viceversa, incrementando la gravedad de ambas patologías⁴³. Además, la comorbilidad de TDM y dependencia del alcohol se asocia con un mayor riesgo de suicidio, identificándose al alcohol como uno de los predictores más importantes de los intentos de suicidio repetidos⁴⁴.

Cocaína:

Los trastornos depresivos también están muy asociados con el abuso y la dependencia de la cocaína^{45 46}. Entre los consumidores de cocaína, los estudios españoles han observado una tasa de prevalencia de TDM comórbido, tanto primaria como inducida, que oscila entre el 16% y el 34% según la procedencia de la muestra estudiada^{47 48 49}.

Nicotina:

El tabaquismo y el TDM tienen una fuerte asociación. Las personas con depresión presentan el doble de riesgo de ser fumadores^{50 51 52 53}. Los intentos de mantener la abstinencia de la nicotina presentan una mayor probabilidad de fracaso entre los fumadores con un TDM^{54 55 56 57}. Las personas con depresión mayor concomitante con dependencia de la nicotina tienen menor probabilidad de mantenerse abstinente en comparación con las que presentaron una depresión mayor en el pasado⁵⁷. Entre las personas con trastorno por dependencia de la nicotina las personas con depresión son más dependientes de la nicotina, más propensos a sufrir cambios negativos de humor durante la abstinencia de nicotina, presentan mayor probabilidad de recaída y poseen mayor riesgo de morbi-mortalidad relacionada con el tabaquismo^{58 59 57}.

Cannabis:

En los sujetos con dependencia de los cannabinoides existe una comorbilidad asociada de TDM de entre el 13,5% y el 38%^{60 61}. El consumo de cannabis asociado al consumo de alcohol a una edad temprana se correlaciona con la presencia de un trastorno psiquiátrico comórbido. Además, la dependencia de cannabis severa, medida en función el número de cigarrillos fumados al mes, se correlaciona con la presencia de comorbilidad tanto de TUS como de no-TUS^{62 63}.

¿Cuáles son las consecuencias del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno depresivo mayor?

Los individuos con un TDM tienen mayor vulnerabilidad a desarrollar un TUS así como los individuos que presentan un TUS tienen un riesgo aumentado de padecer un TDM a lo largo de su vida en comparación con la población general⁴³.

El uso de sustancias en pacientes con un TDM se asocia a un curso desfavorable de ambas patologías, una pobre respuesta al tratamiento y un peor pronóstico^{64 65 66} y un incremento del riesgo de conductas autolesivas y de episodios de suicidio consumado^{67 68}.

Además, en estudios de seguimiento en muestras de pacientes dependientes de sustancias, donde se analizaron los factores relacionados con la recaída en el consumo, se observó que los dos factores de predicción de recaída fueron la edad de inicio de consumo precoz y la presencia de episodios depresivos mayores inducidos o primarios^{69 70}.

Los pacientes con patología dual presentan mayores problemas de salud, comorbilidades médicas, mayores problemas sociales y mayores problemas legales que la población general, llevando a cabo una mayor utilización de los recursos comunitarios, tanto sociales como sanitarios, con un mayor número de visitas a los servicios de urgencias y un mayor número de ingresos en hospitales psiquiátricos^{71 70}.

Necesidad de la Guía ¿Cual es el abordaje terapéutico de los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de sustancias?

El tratamiento adecuado de la comorbilidad TDM y TUS es relevante dada la elevada frecuencia y la gravedad clínica y social de estos pacientes.

En estos momentos, se considera de suma importancia abordar esta doble patología mediante un modelo de tratamiento integrado, en lugar de tratar los trastornos por separado siguiendo un orden secuencial, ya que este enfoque de tratamiento integrado, maximiza la adherencia al tratamiento y mejora el pronóstico de ambas patologías³¹.

En la actualidad, el abordaje terapéutico del paciente dual se compone de estrategias psicosociales y de tratamientos psicofarmacológicos. En relación a estas terapias psicosociales, un metaanálisis reciente ⁷² ha evaluado la terapia cognitivo conductual y la intervención motivacional en depresión y en el trastorno por uso de alcohol comparándolos con el tratamiento habitual. En ambos casos, ambas intervenciones mostraron eficacia tanto para la disminución de los síntomas de depresión como para la disminución del consumo de alcohol, aunque con un tamaño del efecto pequeño.

En cuanto al abordaje farmacológico, se han publicado dos revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la eficacia de tratamientos del TDM y TUS ^{18 73}. Los principales resultados obtenidos indican que (1) los fármacos antidepresivos no ISRS mejoran la depresión concomitante con la dependencia del alcohol, pero no la depresión concomitante con la dependencia de cocaína o de opiáceos y (2) que los antidepresivos no afectan directamente a la mejoría del consumo de sustancias, sino existe una mejoría de la sintomatología depresiva.

La falta de estudios acerca del tratamiento del TDM dual con algunas sustancias (nicotina y el cannabis) y sobre el tipo de antidepresivo más eficaz en estas patologías, así como la necesidad de actualizar los estudios posteriores a las revisiones sistemáticas, en el tratamiento del TDM comórbido con alcohol y cocaína pone de manifiesto la importancia en la elaboración de esta guía de práctica clínica basada en la evidencia científica, para mejorar el tratamiento en estos pacientes.

4.B. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 1

¿Es eficaz la administración de antidepresivos ISRS para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

1.Introducción

Se han identificado 7 ECA que han estudiado la eficacia de los antidepresivos ISRS en pacientes dependientes de alcohol con depresión comórbida en la disminución de los síntomas de depresión⁷⁴^{75 76 77 78 79}. Las intervenciones evaluadas fueron principalmente sertralina^{75 76 77 78 80 79} y fluoxetina⁷⁴.

Los instrumentos utilizados para determinar el desenlace de interés respecto a los síntomas de depresión fueron: HAMD^{75 76 77 78 80 79} y 4 ECA utilizaron también el instrumento BDI^{74 77 79 78}

En lo que respecta a la disminución del consumo de alcohol, se han identificado 5 ECA^{74 75 76 78 80} El instrumento utilizado para determinar el desenlace de interés respecto al consumo de alcohol en todos los EAC fue la línea de tiempo hacia atrás (TLFB)⁸¹. Tres ECA han estudiado el tiempo de recaída en el consumo de alcohol^{74 75 78}. El instrumento utilizado para este desenlace fue el TLFB.

Se han identificado 4 ECAs que evaluaron diferentes variables pragmáticas^{75 77 80 79}. Las variables pragmáticas estudiadas fueron: abandonos por presencia de efectos secundarios mediante la escala SATEE⁸⁰ y retención en el tratamiento^{75 77 79}. En ninguno de los estudios se indicó de qué manera se registró este desenlace.

En el [Anexo 4](#), Tablas se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HAMD y BDI)

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Existen 6 ECA con 498 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en el que no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con antidepresivos ISRS y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos (6 ECA; n=498; OR 1.63; IC 95%: 0.93 a 2.84), a las 12 semanas mediante la HAMD^{75 76 77 78 80} (Roy, 1998). Dos de los estudios mostraron diferencias significativas respecto al placebo utilizando Sertralina^{79 76} (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad baja

Existen 4 ECA con 184 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en el que no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con antidepresivos ISRS y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos mediante la BDI (4 ECA; n=184; OR 2.37; IC 95%: -0.72 a 5.46), a las 12 semanas^{74 77 79 78} (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad moderada

2.2. Mejoría del consumo de alcohol mediante la utilización autoinformes (TLFB)

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Se identificaron 5 ECA con 431 pacientes con un trastorno depresivo mayor comparando antidepresivos ISRS vs placebo^{75 76 77 78 80 79}, en los que no se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de alcohol (determinado mediante TLFB) entre los dos grupos (5 ECA; n=431; OR 0.95; IC 95%: 0.61-1.48). (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad moderada

Respecto al tiempo de recaída en el consumo, se identificaron 3 ECA con 163 pacientes con un trastorno depresivo mayor^{74 75 78} comparando antidepresivos ISRS vs placebo, en los que no se observaron diferencias significativas en la disminución del tiempo de recaída en el consumo de alcohol (determinado mediante TLFB) entre los dos grupos (3 ECA; n=163; MD -2.20; IC 95%: -8.38-3.97). (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad muy baja

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de dropouts por la presencia de efectos secundarios mediante escalas clínicas:

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Se ha identificado un único ECA⁸⁰, comparando antidepresivos ISRS vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la puntuación obtenida en la escala de efectos secundarios (1 ECA; n=79; OR 4.22; IC 95%: 0.45-39.59). (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad baja

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: retención en el tratamiento:

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Se ha identificado 3 ECA^{75 77 79} comparando antidepresivos ISRS vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la retención en el tratamiento (3 ECA; n=201; OR 1.76; IC 95%: 0.80-3.88). (Anexo 5, Tabla 1).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

Antidepresivos ISRS en la dependencia de alcohol y depresión comórbida: La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MUY BAJA o BAJA o MODERADA. Las principales razones para puntuar negativamente esta evidencia fueron el bajo número de estudios incluidos en alguno de los desenlaces (abandonos por efectos secundarios). En el desenlace mejoría del consumo de alcohol, se puntuó negativamente el riesgo de sesgo, ya que pese a realizarse aleatorización, no quedaba claro el método utilizado para el ocultamiento de la asignación o los datos de resultados fueron incompletos. Se observó además una elevada imprecisión debido a intervalos de confianza muy amplios para algunos de los desenlaces (mejoría sintomatología depresiva mediante BDI). En los desenlaces mejoría sintomatología depresiva mediante HAMD y el tiempo de recaída en el consumo de alcohol, la inconsistencia en los resultados (heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos en los desenlaces) disminuyó la calidad de la evidencia (Anexo 5, Tabla 1).

4. Recomendaciones (Algoritmo 1)

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol no parecen existir diferencias entre los antidepresivos ISRS y el placebo en lo que respecta a la mejoría de la

sintomatología depresiva. Por este motivo, no se recomienda la administración de antidepresivos ISRS en estos pacientes (recomendación fuerte).

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol no parecen existir diferencias entre los antidepresivos ISRS y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de alcohol: disminución del consumo de alcohol y tiempo de recaída. Por este motivo, no se recomienda la administración de antidepresivos ISRS para disminuir el consumo de alcohol en estos pacientes (recomendación fuerte). No es posible realizar ninguna recomendación sobre la administración de antidepresivos ISRS para mejorar el resultado “tiempo de recaída” en estos pacientes (recomendación débil).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre el efecto de la administración de antidepresivos ISRS sobre las variables pragmáticas (retención en el tratamiento y abandonos por efectos secundarios) en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 2

¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se han identificado 3 ECA que han estudiado la eficacia de otros antidepresivos en pacientes dependientes de alcohol con depresión comórbida en la disminución de los síntomas de depresión^{82 83 84}. El instrumento utilizado para determinar el desenlace de interés respecto a los síntomas de depresión fue: la HAMD.

En lo que respecta a la disminución del consumo de alcohol, se han identificado 4 ECA que han estudiado otros antidepresivos^{85 82 83 84}. El instrumento utilizado para determinar el desenlace de interés respecto al consumo de alcohol en todos los EAC fue la línea de tiempo hacia atrás (TLFB)⁸¹.

Se han identificado 3 ECA que evaluaron diferentes variables pragmáticas los que se compararon antidepresivos otros antidepresivos vs placebo^{85 82 84}. Las variables pragmáticas estudiadas fueron: abandonos por presencia de efectos secundarios mediante la escala SATEE^{82 84} y retención en el tratamiento^{85 84} los ECA no reportaron de qué manera se registró este desenlace.

En el [Anexo 4](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HAMD)

Otros antidepresivos vs placebo:

Existen 3 ECA con 107 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en los que se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con otros antidepresivos y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos (3 ECA; n=107; OR 4.15; IC 95%: 1.35 a 12.75), a las 12 semanas mediante la HAMD^{82 83 84}. El ECA con Desipramina es el que muestra mayor eficacia⁸² ([Anexo 5](#), [Tabla 2](#)).

Calidad baja

2.2. Mejoría del consumo de alcohol mediante la utilización autoinformes (TLFB)

Otros antidepresivos vs placebo:

Se identificaron 4 ECA con 150 pacientes con un trastorno depresivo mayor^{85 82 83 84} comparando otros antidepresivos vs placebo, en los que no se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de alcohol (determinado mediante TLFB) entre los dos grupos a las 12 semanas (4 EC; n=150; OR 2.19; IC 95%: 0.99-4.87). (Anexo 5, Tabla 2).

Calidad moderada

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de dropouts por la presencia de efectos secundarios mediante escalas clínicas: SATEE

Otros antidepresivos vs placebo:

Se ha identificado 2 ECA^{82 84}, comparando otros antidepresivos vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la puntuación obtenida en la escala de efectos secundarios SATEE o efectos secundarios autoinformados (2 ECA; n=86; OR 0.91; IC 95%: 0.12-6.86) (Anexo 5, Tabla 2).

Calidad moderada

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: retención en el tratamiento.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se ha identificado 2 ECA^{85 84}, comparando otros antidepresivos vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la retención en el tratamiento (2 ECA; n=105 ; OR 1.39; IC 95%: 0.25-7.84). (Anexo 5, Tabla 2).

Calidad baja

3. Calidad de la Evidencia

Otros Antidepresivos en la dependencia de alcohol y depresión comórbida: La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue BAJA o MODERADA. Las principales razones para puntuar negativamente esta evidencia fueron las puntuaciones bajas en la evaluación del riesgo de sesgos, la elevada imprecisión debido a intervalos de confianza muy amplios para algunos de los desenlaces y la inconsistencia en los resultados (heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos en los desenlaces).

4. Recomendaciones (Algoritmo 1)

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología depresiva. Por este motivo, se recomienda la administración de otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación fuerte).
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol no parecen existir diferencias entre la los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de alcohol (disminución del consumo). Por este motivo, aunque no es posible realizar ninguna recomendación sobre la administración de otros antidepresivos en estos pacientes la casi significación estadística, apunta a que los otros antidepresivos son mas eficaces que el placebo para la disminución del consumo de alcohol en estos pacientes. (recomendación débil).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre el efecto de la administración otros antidepresivos sobre las variables pragmáticas (retención en el tratamiento y abandonos por efectos secundarios) en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 3

¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cannabis?

1. Introducción

Se ha identificado 1 ECA que ha estudiado la eficacia de un antidepresivo en pacientes dependientes de cannabis con depresión comórbida en la disminución de los síntomas de depresión⁸⁶. La intervención evaluada fue principalmente venlafaxina. El instrumento utilizado para determinar el desenlace de interés respecto a los síntomas de depresión fue: la HAMD.

Se ha identificado 1 ECA que ha estudiado la eficacia de un antidepresivo en pacientes dependientes de cannabis con depresión comórbida en la disminución del consumo de cannabis⁸⁶. La presencia de consumo de cannabis se determinó mediante controles de orina.

Se ha identificado 1 ECA que evaluó diferentes variables pragmáticas⁸⁶. Las variables pragmáticas estudiadas fueron: abandonos por presencia de efectos secundarios autoinformados y retención en el tratamiento.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 1-4](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HAMD)

Otros antidepresivos vs placebo:

Existe 1 ECA con 103 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en el que no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con otros antidepresivos y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos (1 ECA; n=103; OR 0.75; IC 95%: 0.33-1.70), a las 12 semanas mediante la HAMD⁸⁶. ([Anexo 5](#), [Tabla 3](#)).

Calidad moderada

2.2. Mejoría del consumo de cocaína mediante la utilización de medidas objetivas: controles de cocaína en orina

Otros antidepresivos vs placebo:

Se ha identificado 1 ECA con 103 pacientes con un trastorno depresivo mayor⁸⁶ comparando otro antidepresivo vs placebo, en el que se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de cannabis (determinado mediante controles de orina) entre los dos grupos a las 12 semanas a favor del placebo (1 ECA; n=103; OR 0.23; IC 95%: 0.08-0.64). (Anexo 5, Tabla 3).

Calidad moderada

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: abandonos por efectos secundarios.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se ha identificado 1 ECA⁸⁶ con 103 pacientes con un trastorno depresivo mayor. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en los abandonos por efectos secundarios a las 12 semanas (1 ECA; n=103 ; OR 5.30; IC 95%: 0.25-113.22). (Anexo 5, Tabla 3).

Calidad baja

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: retención en el tratamiento.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se ha identificado 1 ECA⁸⁶ con 103 pacientes con un trastorno depresivo mayor. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la retención al tratamiento a las 12 semanas (1 ECA; n=103 ; OR 0.89; IC 95%: 0.40-1.98). (Anexo 5, Tabla 3).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del estudio incluido para contestar estas preguntas fue BAJA o MODERADA. Las principales razones para puntuar negativamente esta evidencia fueron el bajo número de estudios incluidos en todos los desenlaces y la elevada imprecisión debido a intervalos de confianza muy amplios para algunos de los desenlaces (abandonos por efectos secundarios).

4. Recomendaciones (Algoritmo 1)

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cannabis no existen diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología depresiva. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre la administración de otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación débil).
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cannabis parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de cannabis (disminución del consumo) aunque no es posible realizar ninguna recomendación ya que el placebo ha mostrado eficacia sobre el antidepresivo (recomendación débil).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre el efecto de la administración otros antidepresivos sobre las variables pragmáticas (retención y abandonos por efectos secundarios) en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cannabis (recomendación débil).

Pregunta 4

¿Es eficaz la administración de antidepresivos ISRS para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína?

1. Introducción

Se han identificado 1 ECA que ha estudiado la eficacia de los antidepresivos ISRS en pacientes dependientes de cocaína con depresión comórbida en la disminución de los síntomas de depresión⁸⁷ en 68 pacientes deprimidos. La intervención evaluada fue la fluoxetina. La disminución de los síntomas de depresión se determinó mediante el instrumento HAMD.

Se han identificado 3 ECA que han estudiado la eficacia de los antidepresivos ISRS en pacientes dependientes de cocaína con depresión comórbida en la disminución del consumo de cocaína^{88 89 87}. Las intervenciones evaluadas fueron principalmente fluoxetina⁸⁷, sertralina^{88 89}, uno de ellos aumentada con Gabapentina⁸⁸. La presencia de consumo de cocaína se determinó mediante controles de orina.

Se han identificado 1 ECA que evaluó la variable pragmática retención en el tratamiento⁸⁷.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 1-4](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HAMD)

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Existe 1 ECA con 68 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en el que no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con antidepresivos ISRS y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos (1 ECA; n=68; OR 1.13; IC 95%: 0.43 a 2.91), a las 12 semanas mediante la HAMD⁸⁷ ([Anexo 5](#), [Tabla 4](#)).

Calidad baja

2.2. Mejoría del consumo de cocaína mediante la utilización de medidas objetivas: controles de cocaína en orina

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Se identificaron 3 ECA con 177 pacientes con un trastorno depresivo mayor⁸⁸
⁸⁹ comparando antidepresivos ISRS vs placebo, en el que no se observaron
diferencias significativas en la disminución del consumo de cocaína
(determinado mediante controles de orina) entre los dos grupos a las 12
semanas (3 ECA; n=177; OR 1.58; IC 95%: 0.50-5.07) (Anexo 5, Tabla 4).

Calidad baja

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: retención en el tratamiento.

Antidepresivos ISRS vs placebo:

Se ha identificado 1 ECA⁸⁷ con 68 pacientes con un trastorno depresivo mayor,
comparando antidepresivos ISRS vs placebo. No se observaron diferencias
significativas entre los dos grupos en la retención en el tratamiento (1 ECA;
n=68 ; OR 1.61; IC 95%: 0.62-4.19) (Anexo 5, Tabla 4).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar estas preguntas fue BAJA o MUY BAJA. Las principales razones para puntuar negativamente esta evidencia fueron las puntuaciones bajas en la evaluación del riesgo de sesgos para los tres desenlaces (disminución síntomas depresión, disminución consumo de cocaína y retención en el tratamiento), la inconsistencia en los resultados (heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos para el desenlace consumo de cocaína) y el bajo número de estudios incluidos en el desenlace disminución síntomas depresión y retención en el tratamiento.

4. Recomendaciones (Algoritmo 1)

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína no parecen existir diferencias entre los antidepresivos ISRS y el placebo en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología depresiva. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre si los otros antidepresivos ISRS son eficaces en estos pacientes (recomendación débil).

-
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína no parecen existir diferencias entre la los antidepresivos ISRS y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de cocaína (disminución del consumo). Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre la administración de antidepresivos ISRS en estos pacientes. (recomendación fuerte).
 - En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre el efecto de la administración antidepresivos ISRS sobre la variable pragmática retención en el tratamiento en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína (recomendación débil).

Pregunta 5

¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución de los síntomas de depresión, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína?

1.Introducción

Se han identificado 3 ECA que han estudiado la eficacia de otros antidepresivos en la disminución de los síntomas de depresión en pacientes dependientes de cocaína con un trastorno depresivo mayor comórbido^{90 91 92}. Las intervenciones evaluadas fueron principalmente desipramina⁹⁰ imipramina⁹¹ y venlafaxina⁹². El instrumento utilizado para determinar el desenlace de interés respecto a los síntomas de depresión fue: la HAMD^{90 91 92} y la Escala de Impresión clínica global (CGI)^{90 92}.

Se han identificado 5 ECA que han estudiado la eficacia de otros antidepresivos en pacientes dependientes de cocaína con depresión comórbida en la disminución del consumo de cocaína^{90 91 92}⁹³, disminución del craving^{94 90} y los días por semana consumiendo cocaína^{94 90} (Raby et al., 2014). Las intervenciones evaluadas fueron principalmente mirtazapina⁹⁴, desipramina^{90 93}, imipramina⁹¹ y venlafaxina⁹².

La presencia de consumo de cocaína se determinó mediante controles de orina^{90 91 92 93}, escalas para el craving (CCS), o TLFB para determinar los días por semana consumiendo cocaína.

Se han identificado 3 ECA que evaluaron diferentes variables pragmáticas^{90 91 92}. Las variables pragmáticas estudiadas fueron: abandonos por presencia de efectos secundarios autoinformados^{90 92} y retención en el tratamiento^{90 91 92}, los ECA no indicaron de qué manera se registró este desenlace.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 1-4](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HAMD)

Otros antidepresivos vs placebo:

Existen 3 ECA con 310 pacientes con un trastorno depresivo mayor, en los que se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con otros antidepresivos y el grupo placebo en la disminución de los síntomas depresivos (3 ECA; n=310; OR 2.08; IC 95%: 1.26 a 3.45), a las 12 semanas, mediante la HAMD^{90 91 92}. Desipramina fue la intervención que mostró mayor eficacia⁹⁰ (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad moderada

Con respecto a la gravedad de la depresión evaluada mediante Escala de Impresión clínica global (CGI)^{94 90 92}. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con otros antidepresivos y el grupo placebo (3 ECA; n=259; MD 0.26; IC 95%: -0.64 a 1.15) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad baja

2.2. Mejoría del consumo de cocaína mediante la utilización de medidas objetivas: controles de cocaína en orina

Otros antidepresivos vs placebo:

Se identificaron 4 ECA con 324 pacientes con un trastorno depresivo mayor^{90 91 92 93}, comparando otros antidepresivos vs placebo, en los que no se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de cocaína (determinado mediante controles de orina) entre los dos grupos a las 12 semanas (4 ECA; n=324; OR 1.27; IC 95%: 0.71-2.25) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad moderada

Se han identificado 2 ECA^{94 90} con 129 pacientes con un trastorno depresivo mayor, comparando otros antidepresivos vs placebo en la disminución del craving mediante CCS, en los que no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (2 ECA; n=129 ; MD -3.50; IC 95%: -16.10-9.09) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad muy baja

Se han identificado 3 ECA^{94 90 92} con 259 pacientes con un trastorno depresivo mayor, comparando otros antidepresivos vs placebo en la disminución de los “días por semana consumiendo cocaína” mediante TLFB, en los que no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (3 ECA; n=259 ; MD 0.00; IC 95%: -0.35-0.35) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad moderada

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: abandonos por efectos secundarios.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se han identificado 3 ECA^{90 91 92} con 354 pacientes con un trastorno depresivo mayor, comparando otros antidepresivos vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la los abandonos por efectos secundarios (3 ECA; n=354 ; OR 0.96; IC 95%: 0.51-1.79) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad muy baja

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: retención en el tratamiento.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se han identificado 2 ECA^{90 92} con 241 pacientes con un trastorno depresivo mayor, comparando otros antidepresivos vs placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la retención en el tratamiento (2 ECA; n=241 ; OR 2.19; IC 95%: 0.04-120.35) (Anexo 5, Tabla 5).

Calidad baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar estas preguntas fue BAJA, MUY BAJA o MODERADA. Las principales razones para puntuar negativamente esta evidencia fueron las puntuaciones bajas en la evaluación del riesgo de sesgos para los todos desenlaces, la inconsistencia en los resultados (heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos para el desenlace craving, gravedad depresión, abandono por efectos secundarios y retención en el tratamiento) y la elevada imprecisión debido a intervalos de confianza muy amplios para algunos de los desenlaces (craving y abandonos por efectos secundarios).

4. Recomendaciones (Algoritmo 1)

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína existen diferencias entre la los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología depresiva. Por este motivo, es posible realizar esta recomendación sobre la administración de otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación fuerte).
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína no parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de cocaína (disminución del consumo). Por este motivo, no se recomiendan los otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación fuerte).
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína no parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de cocaína (craving). Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre si los otros antidepresivos son eficaces en estos pacientes (recomendación débil).
- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína no parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de cocaína (días por semana consumiendo cocaína). Por este motivo, no se recomiendan los otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación fuerte).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre el efecto de la administración otros antidepresivos sobre las variables pragmáticas retención y abandonos por efectos secundarios en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de cocaína (recomendación débil).

Pregunta 6

¿Es eficaz la administración de otros antidepresivos para la disminución del consumo de nicotina en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de nicotina?

1. Introducción

Se han identificado 3 ECA que han estudiado la eficacia de otros antidepresivos en la disminución del consumo de nicotina en pacientes dependientes de nicotina con un trastorno depresivo mayor comórbido ^{95 96 97}. Las intervenciones evaluadas fueron principalmente Bupropion. La presencia de consumo de nicotina se determinó mediante concentración monóxido de carbono. En el [Anexo 4, Tablas 1-4](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.2. Mejoría del consumo de nicotina mediante la utilización de medidas objetivas: concentración monóxido de carbono.

Otros antidepresivos vs placebo:

Se identificaron 3 ECA con 306 pacientes con un trastorno depresivo mayor ^{95 96 97} comparando otros antidepresivos vs placebo, en los que no se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de nicotina (determinado mediante concentración monóxido de carbono) entre los dos grupos (3 ECA; n=306; OR 0.93; IC 95%: 0.50-1.72) ([Anexo 5, Tabla 6](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MODERADA. La principal razón para puntuar negativamente esta evidencia fue las puntuaciones bajas en la evaluación del riesgo de sesgos para el desenlace disminución del consumo de nicotina.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 1](#))

- En los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de nicotina no parecen existir diferencias entre los otros antidepresivos (Bupropion) y el placebo en lo que respecta a la mejoría del consumo de nicotina (disminución del consumo). Por este motivo, no se recomienda la administración de otros antidepresivos en estos pacientes (recomendación fuerte).

Pregunta 7

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de alcohol en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

1.Introducción

Se ha identificado dos meta-análisis, el de Hobbs et al.⁹⁸ y el de Riper et al.⁹⁹.

El metaanálisis de Hobbs et al.⁹⁸ se realizó en pacientes a los que les aplicaron un tratamiento psicológico o farmacológico para un trastorno por consumo de alcohol que tenían concurrentemente un trastorno depresivo o de ansiedad. Utilizaron sólo estudios en los que había un grupo experimental y uno de control.

Después de utilizar los criterios de inclusión y exclusión les quedaron 15 estudios, de los cuales 12 utilizaron tratamiento farmacológico (6 ISRS, 3 bupiriona, 2 inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina y uno tricíclicos) y 3 intervenciones cognitivo-conductuales.

Los estudios incluidos para evaluar la internalización utilizaron para su evaluación la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), la escala de fobia social del SCL-90, y la escala de disconfort con la ansiedad. Para las medidas de resultado de depresión utilizaron el Test de Hamilton para la depresión (HAM-D), el Inventario de la depresión de Beck (BDI), el Perfil de los estados de ánimo (POMS) o la Escala de puntuación de la depresión de Asberg.

La comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión) una $d=0.66$ para la terapia cognitiva-conductual y una $d=0.24$ para la farmacoterapia. Para el alcohol, la disminución de los síntomas de alcohol, indica que la terapia cognitiva-conductual tiene una $d=0.29$ y para la farmacoterapia de $d=0.17$, pero sin diferencias significativas entre ellas.

No se evaluó ninguna otra variable pragmática en este meta-análisis.

En el metaanálisis de Riper et al.⁹⁹ se comparó la eficacia de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional para el tratamiento del trastorno depresivo mayor comórbido con el trastorno por consumo de sustancias. Utilizaron 12 estudios aleatorizados y no aleatorizados (concretamente 9 aleatorizados y 3 no aleatorizados). El grupo de control era el tratamiento habitual u otro tratamiento psicológico. Se obtuvieron 15 comparaciones. En total compararon 1721 pacientes (1026 en el grupo experimental, y 695 en el control). Utilizaron como escalas de resultados las escalas de depresión siguientes: CES-D, BDI, HADS-HAM-D, SCOL-90-R, POMS, K10 y CDRS. También criterios DSM para depresión cuando estaban disponibles. El consumo de alcohol lo evaluaron con el AUDIT, TLFB y consumo de alcohol. Para las comparaciones utilizaron la d de Cohen y la g de Hedges (es una variación de la d de Cohen).

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión), en relación al grupo de control del pre- al post-tratamiento, es pequeña pero significativa, $g=0.27$, y con suficiente poder estadístico. Para el alcohol, la disminución del consumo de alcohol, indica que desde antes a después del tratamiento con terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional respecto al grupo de control del pre- al post-tratamiento, el resultado es pequeño pero significativo, con una $g=0.17$, y con suficiente poder estadístico.

Los anteriores resultados se ven confirmados en los estudios de seguimiento a los 6 o 12 meses, en donde hay 7 estudios. En este caso la comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión), en relación al grupo de control del pre- al seguimiento, indica una $g=0.26$. Para el alcohol, la disminución del consumo de alcohol, indica que desde antes del tratamiento al seguimiento, la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional respecto al grupo de control tiene una $g=0.31$.

No se evaluó ninguna otra variable pragmática en este meta-análisis.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (Test de Hamilton para la depresión (HAM-D), el Inventario de la depresión de Beck (BDI), el Perfil de los estados de ánimo (POMS) o la Escala de puntuación de la depresión de Asberg)

Tratamiento cognitivo conductual o tratamiento farmacológico vs. grupo de control:

El metaanálisis de Hobbs et al.⁹⁸ recoge resultados de un total de 15 estudios, en el que la comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión) una $d=0.66$ para la terapia cognitiva-conductual y una $d=0.24$ para la farmacoterapia (Anexo 5, Tabla 7).

Calidad muy baja

Tratamiento cognitivo conductual/entrevista motivacional vs. grupo de control:

El meta-análisis de Riper et al.⁹⁹ recoge 12 estudios pre-post (15 comparaciones) y 7 estudios pre-tratamiento en relación al seguimiento de 6 o 12 meses.

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión, en relación al grupo de control del pre-tratamiento al post-tratamiento, indica una $g=0.27$. La comparación del pre-tratamiento al seguimiento de 6 o 12 meses indica una $g=0.26$.

Calidad moderada

2.2. Mejora del consumo de alcohol

Tratamiento cognitivo conductual o tratamiento farmacológico vs. grupo de control:

El metaanálisis de Hobbs et al.⁹⁸ recoge resultados de un total de 3 estudios, en el que la comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de alcohol que la terapia cognitiva-conductual tiene una $d=0.29$ y la farmacoterapia una $d=0.17$, pero sin diferencias significativas entre ambas.

Calidad baja

Tratamiento cognitivo-conductual/entrevista motivacional vs. Grupo de control

El meta-análisis de Riper et al.⁹⁹ recoge 12 estudios pre-post (15 comparaciones) y 7 estudios pre-tratamiento en relación al seguimiento de 6 o 12 meses.

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de alcohol, en relación al grupo de control, del pre-tratamiento al post-tratamiento, indica una $g=0.17$. La comparación del pre-tratamiento al seguimiento de 6 o 12 meses indica una $g=0.31$ (Anexo 5, Tabla 7).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue BAJA y MODERADA, en los dos meta-análisis existentes, en el caso del consumo de alcohol, y MUY BAJA en la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión).

El principal motivo para esta valoración ha sido el bajo tamaño de la muestra, muestras de distinta procedencia, y no tener suficientes estudios con el mismo instrumento para evaluar la ansiedad o la depresión.

4. Recomendaciones (Algoritmo 6)

- En los pacientes con trastorno por consumo de alcohol y que al mismo tiempo tienen trastornos de internalización (ansiedad o depresión), se obtienen resultados positivos tanto para la farmacoterapia como para la terapia cognitiva-conductual para reducir el nivel de consumo de alcohol (recomendación débil).
- En los pacientes con trastorno por consumo de alcohol y que al mismo tiempo tienen trastornos de internalización (ansiedad o depresión), se obtienen resultados positivos tanto para la farmacoterapia como para la terapia cognitiva-conductual para reducir el nivel de internalización (ansiedad y depresión) (recomendación débil).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre las variables pragmáticas.
- En su revisión, Hobbs et al.⁹⁸ concluyen que los tratamientos en donde hay trastornos de internalización y consumo de sustancias son moderadamente efectivos, teniendo un pequeño pero significativo efecto en beneficio de los resultados del tratamiento del trastorno de consumo de alcohol. Por ello, sugieren añadir dentro del tratamiento del alcoholismo un tratamiento farmacológico o cognitivo-conductual cuando se ve acompañado de trastornos de internalización, sobre todo porque la mitad de los pacientes alcohólicos van a presentar este trastorno comórbido.
- En el meta-análisis de Riper et al.⁹⁹ indican que la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional es efectiva en el tratamiento de los pacientes adultos con comorbilidad de depresión y trastorno por consumo de sustancias. Los tamaños del efecto son pequeños pero significativos, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento de 6 o 12 meses. De ahí la necesidad de usarlos, aunque los resultados también indican que no son necesarias muchas sesiones y que se debe optar por formatos de tratamiento breves.

Pregunta 8

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de sustancias?

1. Introducción

Se ha identificado el metaanálisis de Hesse ⁹ en relación al tratamiento psicológico del consumo de sustancias, comórbido con ansiedad o depresión.

En su estudio incluyeron tanto personas que tenían diagnóstico de ansiedad o depresión como síntomas de ansiedad o depresión. Incluyeron un total de 9 ensayos aleatorizados, de los cuales 7 de éstos se referían a la depresión (en 5 estudios de ellos compararon un tratamiento integrado para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo y dos para el tratamiento de sólo el trastorno por consumo de sustancias). Para el presente meta-análisis únicamente consideran 4 de tratamiento integrado por reunir las características para hacer con ellos un meta-análisis.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas del trastorno de consumo de sustancias se compararon 5 estudios de tratamientos integrados para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo (terapia de autoexamen vs. eventos actuales del grupo; afrontamiento con la depresión vs. entrenamiento en relajación; terapia cognitiva-conductual integrativa vs. terapia facilitadora de los 12 pasos; actuar sobre el incremento de síntomas vs. tratamiento usual; terapia interpersonal vs. psicoterapia de apoyo breve), y dos para el tratamiento de sólo el trastorno por consumo de sustancias). Para evaluar la depresión utilizaron el HRSD de Hamilton.

De todos los estudios incluidos sólo se asignaron en total 223 pacientes al grupo experimental y control.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas depresivos se compararon 4 de los estudios de tratamientos integrados para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo ya citados.

No se han evaluado otras variables pragmáticas.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HRSD de Hamilton)

<p><u>Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento control:</u> El metaanálisis de Hesse ⁹ recoge resultados de un total de 12 estudios. Los resultados indican una <u>mejoría en depresión</u> de $d=4.56$ puntos en el HRSD en el grupo experimental respecto al control, siendo tal resultado significativo y de moderada a alta heterogeneidad ($I^2=0.61$, $p < 0.05$)</p>	Calidad baja
<p>En los datos recogidos para la depresión de autoinforme hay un efecto positivo del grupo experimental sobre el control, con una $d=-0.58$, en la <u>mejora en depresión</u> siendo la heterogeneidad de baja a moderada ($I^2=0.46$, $p=0.14$) (Anexo 5, Tabla 7).</p>	Calidad baja

2.2. Mejora el consumo de sustancias

<p><u>Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento control:</u> El metaanálisis de Hesse ⁹ recoge resultados de un total de 4 estudios. Los resultados indican una <u>mejoría en el consumo de sustancias</u> de $d=13.75$, en los cuatro estudios en que hicieron dicha comparación (Anexo 5, Tabla 7).</p>	Calidad moderada
---	------------------

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue BAJA en el caso de la evaluación de la mejoría de los síntomas depresivos y MODERADA para la disminución en el consumo de sustancias.

La principal razón para puntuar esta evidencia como moderada fue el reducido número de pacientes incluidos. También en el artículo publicado faltan datos relevantes como el sexo de los sujetos, usar varios instrumentos de evaluación, etc.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 6](#))

En los pacientes con depresión y trastorno por uso de sustancias se ha encontrado una mejora en depresión de 4.56 puntos en el HRSD en el grupo experimental respecto del control, siendo el resultado significativo y de moderada a alta heterogeneidad ($I^2=0.61$, $p < 0.05$). Los datos de autoinforme para la depresión indican un efecto positivo del grupo experimental sobre el control, con una $d=-0.58$, siendo la heterogeneidad de baja a moderada ($I^2=0.46$, $p=0.14$). Esto le lleva a Hesse ⁹ a concluir que "el presente estudio meta-analítico indica que el tratamiento psicológico integrado para la depresión y el trastorno por consumo de sustancias es una aproximación prometedora para los pacientes con esta comorbilidad" (p. 6). Pero aún así concluyen que los tratamientos psicoterapéuticos para los trastornos de depresión y trastorno por consumo de sustancias son prometedores pero que no hay suficiente apoyo empírico actualmente para los mismos de que con ellos se mejore la depresión (recomendación débil).

5

Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos y un Trastorno por Uso de Sustancias

5.A. INTRODUCCION

¿Los pacientes con Esquizofrenia consumen sustancias?

Un gran número de estudios apuntan a que el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) es más frecuente en los pacientes afectados de esquizofrenia que en la población general¹⁰⁰. La prevalencia de padecer un TUS a lo largo de la vida en la población con esquizofrenia es de aproximadamente el 50%^{101 102 103}.

¿Cuáles son las razones del elevado consumo de sustancias en pacientes con esquizofrenia?

Pese a que la relación etiológica entre la esquizofrenia y el TUS todavía no se ha esclarecido, existen actualmente diferentes hipótesis que explican la posible relación entre ambos trastornos^{104 105 106}:

- 1) Modelo de “Disregulación Afectiva”, que sugiere que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades para manejar el afecto negativo y el estrés que predispone al consumo de sustancias¹⁰⁷.
- 2) Modelo de “Automedicación”, en el que los pacientes con esquizofrenia consumen sustancias para disminuir los síntomas positivos o negativos de la enfermedad, o los efectos secundarios asociados al tratamiento antipsicótico. A pesar de que la hipótesis de la automedicación se ha sugerido como modelo de relación entre la presencia de los síntomas negativos en la esquizofrenia y el consumo de sustancias¹⁰⁸, este enfoque sigue siendo hoy por hoy tema de debate^{107 109}.
- 3) Modelo de “Disfunción en el circuito cerebral de Recompensa”¹¹⁰, que sugiere la existencia de una alteración en las respuestas mediadas por la DA a los estímulos reforzadores, debido a una alteración de las estructuras frontoestriadas y límbicas implicadas en los circuitos de recompensa. En este sentido, el consumo de sustancias estimula los circuitos de recompensa disfuncionales, mejorando de forma transitoria su funcionamiento y permitiendo un incremento puntual de la actividad dopaminérgica en estos circuitos¹¹¹.

¿Cuáles son las sustancias que consumen los pacientes con esquizofrenia?

Las sustancias de abuso más consumidas por los pacientes con esquizofrenia son la nicotina, el alcohol y el cannabis, seguidas por las anfetaminas en Australia y la cocaína en EUA¹¹². Un sub-análisis del CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Project Schizophrenia Trial*) observó como los pacientes con esquizofrenia y TUS comórbido presentaban porcentajes de abuso del 87% para el alcohol, 44% para el cannabis y 36% para la cocaína¹¹³, sin contabilizar el consumo de nicotina. El consumo de opiáceos en la población con esquizofrenia presenta una prevalencia relativamente baja, posiblemente porque requiere un elevado funcionamiento social.

En los pacientes con esquizofrenia, es muy frecuente el consumo de más de una sustancia. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con esquizofrenia consumidores de cannabis, consumen también nicotina y/o alcohol ¹⁰³, y se ha demostrado que el alcohol y el cannabis incrementan los efectos de la nicotina ¹¹⁴.

Nicotina:

Los pacientes con esquizofrenia presentan una tasa de consumo de nicotina hasta tres veces superior a la de la población general y sus ratios de abandono del consumo son menores ¹¹⁵. Un metanálisis basado reciente presenta valores de prevalencia de consumo de nicotina en pacientes occidentales con esquizofrenia del 76% en hombres, el 50% en mujeres y del 67% para ambos sexos ¹¹⁵.

Una de las hipótesis subyacentes más extendida que da respuesta a estas elevadas tasas de consumo de nicotina, podría ser que el tabaco es consumido por estos pacientes para aliviar algunos síntomas propios de la enfermedad (teoría de la automedicación) o los efectos adversos de los antipsicóticos (por la vía de la inducción metabólica) ^{116 117 118 119}. Por otra parte, se ha demostrado que la nicotina mejora el rendimiento cognitivo, incluyendo la atención selectiva, y disminuye las alteraciones mnésicas inducidas por el Haloperidol ¹¹⁶.

Alcohol:

Después del consumo de nicotina, el uso de alcohol es el TUS más frecuente en la población con esquizofrenia ¹²⁰. Indudablemente, el hecho de que el alcohol (al igual que la nicotina) sea una sustancia de uso legal, contribuye a la expansión de su uso en la población con esquizofrenia. El estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area study*) apunta que el 33.7% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentan criterios de TUS comórbido por alcohol a lo largo de la vida ^{121 109}.

Los pacientes con esquizofrenia y un TUS por alcohol comórbido prestan mayores tasas de disticia social, problemática legal y comorbilidades médica, en comparación con otros pacientes con esquizofrenia. Asimismo, el consumo de alcohol comórbido empeora el curso de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la presencia de hospitalizaciones de estos pacientes ¹⁰⁹.

Cannabis:

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida por los pacientes con esquizofrenia. El consumo de cannabis a lo largo de la vida en pacientes con esquizofrenia parece ser de aproximadamente el 50% ^{122 123 124}, mientras que el porcentaje de trastorno por uso de cannabis es del 25% ¹²⁴. Estas cifras de prevalencia aumentan considerablemente en los pacientes con un primer episodio psicótico (PEP), llegando a alcanzar el 44% ^{124 125}. Estudios longitudinales han demostrado una mayor probabilidad de aparición de esquizofrenia en pacientes con consumo de cannabis ¹²⁶, especialmente cuando el consumo ha sido moderado-grave y/o se ha iniciado en la adolescencia ^{127 128}, llegándose a alcanzar valores de *odds ratio* (OR) de 1.5–2 ^{122 129 126}.

El cannabis es la sustancia más frecuentemente asociada con las exacerbaciones de esquizofrenia y con episodios psicóticos agudos. El consumo de cannabis contribuye asimismo a una escasa respuesta terapéutica¹²⁶. Estudios recientes sugieren también que el cannabis constituye el factor de riesgo ambiental más importante que interacciona con factores de vulnerabilidad genéticos y biológicos¹³⁰.

Cocaína:

Los pacientes con esquizofrenia presentan un consumo de cocaína 10 veces superior al de la población general¹³¹. Se cree que los efectos de la cocaína en el sistema de recompensa están relacionados principalmente con su elevada afinidad para bloquear el transportador de la DA (DA), y a su consecuente aumento de actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico, modulando así la transmisión de DADA¹³². Los antipsicóticos, que actúan como bloqueadores de la DA, podrían entonces funcionar como antagonistas de la cocaína. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso crónico de Haloperidol podría aumentar¹³³ o atenuar los efectos de la cocaína¹³⁴.

El consumo de cocaína en pacientes con esquizofrenia parece estar asociado a la presencia de síntomas negativos más atenuados, mayor presencia de síntomas paranoides, hostilidad y síntomas depresivos y mayor frecuencia de ingresos hospitalarios^{135 136 108 137}. El estudio CATIE demostró que los pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína presentaban un menor funcionamiento psicosocial, especialmente en el ámbito laboral, escolar y en las tareas del hogar en comparación con los pacientes que utilizaban otras sustancias^{138 139}.

La cocaína también puede interactuar con los tratamientos antipsicóticos en el desarrollo de SEP debido a su acción en los ganglios basales. Por este motivo, la cocaína parece ser la sustancia psicoactiva con los efectos más nocivos a nivel de SEP en los pacientes con esquizofrenia¹⁴⁰.

¿Cuáles son las consecuencias del consumo de sustancias en los pacientes con Esquizofrenia?

El uso de sustancias en pacientes con esquizofrenia se asocia a un mayor riesgo de aparición de diversas enfermedades y lesiones, especialmente en el sexo femenino¹⁴¹. La impulsividad y alteración cognitiva presentes durante la intoxicación de la sustancia contribuyen a un mayor riesgo de accidentes, y a un mayor número de conductas auto y heteroagresivas, así como infecciones de transmisión sexual, incluyendo el HIV. Algunas enfermedades, como las neoplasias, están directamente relacionadas con el consumo de sustancias en estos pacientes. En este sentido, aunque los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina parecen presentar menor incidencia de neoplasias del sistema respiratorio¹⁴², algunos estudios apuntan a una mayor prevalencia de neoplasias relacionadas con el tabaco en los pacientes con esquizofrenia que en la población general¹⁴³, posiblemente por la mayor tasa de fumadores entre los pacientes con esquizofrenia.

El consumo de sustancias en los pacientes con esquizofrenia también está vinculado a un peor pronóstico de la psicosis, junto con tasas más altas de hospitalización y utilización de urgencias psiquiátricas^{144 145}, un incremento de los síntomas depresivos, conducta suicida, impulsividad, criminalidad, falta de vivienda y desempleo^{104 146}. Asimismo, se han descrito diferencias de género,

existiendo un mayor impacto en el curso de enfermedad en las mujeres con consumo de sustancias y esquizofrenia que en los hombres ¹⁴⁷.

Por otra parte, las sustancias consumidas pueden interactuar con la medicación antipsicótica, contribuyendo no sólo al perfil de efectos secundarios, sino también al cumplimiento terapéutico ¹⁴⁸. Por ejemplo, el alcohol incrementa el efecto sedante de los antipsicóticos, hecho que podría facilitar el abandono de la medicación. Otro ejemplo sería el de la nicotina, que disminuye hasta un 50% las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos típicos, por lo que la dosis de éstos debería incrementarse en los pacientes fumadores para asegurar la eficacia ¹⁴⁹. Aunque hay estudios que demuestran que la nicotina podría reducir a corto plazo los SEP secundarios al tratamiento con antipsicóticos, la interrupción del consumo de nicotina podría suponer un aumento de los SEP tanto por el aumento de dosis de antipsicótico como por una reducción en la actividad dopaminérgica ¹⁵⁰. El consumo de cannabis o alcohol se ha asociado a un mayor riesgo de discinesia tardía ¹⁵¹.

Necesidad de la Guía ¿Cual es el abordaje terapéutico de los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias?

En estos momentos, los pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias siguen sin estar reflejados en los algoritmos de tratamiento tradicional, existiendo sin embargo, árboles de decisión de tratamiento diferencial para el consumo de sustancias y para la esquizofrenia ¹⁵². Con el desarrollo en las dos últimas décadas de los tratamientos integrados y los planes de tratamiento individualizados, cada vez es mayor la demanda de pautas de tratamiento multidisciplinarias, en las que se integren simultáneamente intervenciones para el consumo de sustancias y la esquizofrenia ¹⁵³.

A pesar de que un correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y un TUS comórbido comportaría la disminución de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, hasta la fecha apenas se han desarrollado o evaluado estrategias terapéuticas eficientes ¹⁰⁰. Por otra parte, los pacientes con esquizofrenia y un TUS comórbido suelen estar excluidos de los ensayos clínicos de eficacia de diferentes psicofármacos debido al temor a las posibles interacciones entre las sustancias de abuso y el psicofármaco que se está evaluando, así como al hecho de tratarse de una población con importantes tasas de incumplimiento y abandonos ¹⁵⁴.

5.B. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 9

¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

1.Introducción

Tres ECA ^{155 156 157} evalúan el efecto del tratamiento antipsicótico en la mejoría de los síntomas de esquizofrenia. En dos de ellos, las intervenciones fueron Olanzapina vs Haloperidol ^{155 157} y en otro Olanzapina vs Risperidona ¹⁵⁶. En el [Anexo 4](#), se describen las características principales de cada uno de los estudios. Los instrumentos utilizados para determinar el desenlace de interés respecto a los síntomas de esquizofrenia fueron: la SADS-C+PD (para determinar la mejoría de la psicosis y de los síntomas positivos) ¹⁵⁶; la SADS+PD+CGI-I (para determinar la tasa de pacientes con respuesta clínica) ¹⁵⁶; la PANSS ¹⁵⁷, la BPRS ¹⁵⁵, y la CGI ^{155 156} ([Anexo 5, Tablas 8 y 9](#)).

En lo que respecta a la disminución del consumo de cannabis, se han identificado tres ECA ^{158 159 156}, en los que se comparó Olanzapina vs Risperidona. El *craving* se evaluó mediante las escalas OCDUS y DDQ ¹⁵⁹ y mediante la escala de *craving* para marihuana ¹⁵⁸. La presencia de consumo de cannabis se determinó mediante controles de orina ¹⁵⁸, auto-informes del consumo semanal de canutos (van Nimwegen et al., 2008) y mediante el cuestionario del uso de sustancias ¹⁵⁶ ([Anexo 5, Tabla 10](#)).

Se han identificado 3 ECA que evaluaron diferentes variables pragmáticas ^{158 159 156}. En todos ellos se comparó el uso de Olanzapina vs Risperidona. Las variables pragmáticas estudiadas fueron: presencia de efectos secundarios mediante la escala SAS ¹⁵⁶, percepción de bienestar subjetivo bajo el tratamiento con antipsicóticos mediante la escala SWN ¹⁵⁹ y el Índice de Masa Corporal (IMC) ¹⁵⁶ ([Anexo 5, Tabla 11](#)).

En el [Anexo 4, Tablas 5-9](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas PANSS, BPRS, CGI-S, CGI-I)

Olanzapina vs Risperidona:

En un ECA con 49 pacientes ingresados afectados de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo, no se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con Olanzapina o Risperidona en la mejoría de los síntomas positivos medida con la escala SADS-C (**1 ECA; n=49; DM 1.5; IC95% [-0.52,3.52]**), ni en el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta clínica al tratamiento (**1 ECA; n=49; OR 0.79; IC 95% [0.25, 2.45]**)¹⁵⁶ a las 16 semanas de tratamiento ([Anexo 5, Tabla 8](#)).

Calidad muy
baja

Olanzapina vs Haloperidol:

Respecto a la comparación Olanzapina vs Haloperidol, los dos ECA realizados en pacientes hospitalizados con un PEP, Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en relación a la mejora de los síntomas psicóticos evaluados con la PANSS, la BPRS, la CGI-I y la CGI-S^{155 157} ([Anexo 5, Tabla 9](#)).

En el estudio de Green y cols.¹⁵⁷, con una muestra de 262 pacientes hospitalizados con un PEP, se estudió una subpoblación de 74 pacientes con consumo de cannabis. Los dos grupos de tratamiento no mostraron diferencias en la media de cambio de la PANSS a las 12 semanas (**1 ECA; n=74; DM 2.5; IC95% [-5.7, 10.7]**). Tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la proporción de pacientes con respuesta clínica al tratamiento (puntuación <3 en los ítems P1, P2, P3, P5, P6 de la PANSS + una disminución > 30% en la PANSS total + CGI < 4) (**1 ECA; n=74; OR 0.67; IC95% [0.24, 1.85]**). En el estudio de Berk¹⁵⁵, tampoco se observaron diferencias significativas en el cambio medio de la BPRS (**1 ECA; n=30; DEM -0.04; IC95% [-0.84,0.75]**), en las puntuaciones de la CGI-S (**1 ECA; n=30; DEM -0.16; IC95% [-0.96,0.64]**) o CGI-I (**1 ECA; n=30; DEM -0.38; IC95% [-1.18,0.42]**) entre los dos grupos de tratamiento, en una muestra de 30 pacientes tratados durante 4 semanas.

Calidad muy
baja

Calidad baja

2.2. Disminución del consumo de cannabis (valorado mediante la utilización de medidas objetivas: controles de cannabis en orina)

En un ECA¹⁵⁸ comparando Olanzapina vs Risperidona, no se observaron diferencias significativas en la disminución del consumo de cannabis (determinado mediante controles de orina positivos) entre los dos grupos de tratamiento a las 10 semanas de tratamiento en una población ambulatoria con Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo (**1 ECA; n=28; OR 1.78; IC95% [0.4, 7.94]**) (Anexo 5, Tabla 10).

Calidad muy baja

2.3. Disminución del consumo de cannabis (valorado mediante la utilización de cuestionarios de *craving*: DDQ, OCDUS)

Olanzapina vs Risperidona

Se identificaron dos ECA^{158 159} que compararon Olanzapina vs Risperidona en poblaciones ambulatorias afectas de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo.

Calidad moderada

No se observaron diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios OCDUS (**1 ECA; n=128; DM -1.30; IC95% [-6.11,3.51]**), y DDQ (**1 ECA; n=128; DM -5; IC95% [-14.86,4.86]**) entre los dos grupos de tratamiento¹⁵⁹.

En el estudio de Akerele y Levin¹⁵⁸ tampoco se observaron diferencias en el cuestionario de *craving* de marihuana entre los dos grupos de tratamiento (**1 ECA; n=28; DM 11; IC95% [-10.09,32.09]**) (Anexo 5, Tabla 10).

Calidad muy baja

2.4. Disminución del consumo de cannabis (valorado mediante la utilización de auto-informes)

Olanzapina vs Risperidona

Se han identificado dos ECA^{156 159} comparando Olanzapina vs Risperidona, en los que no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en el número de canutos semanales consumidos (**1 ECA; n=128; DM -1.9; IC95% [-4.63,0.83]**)¹⁵⁹ ni en la puntuación en el Cuestionario sobre el uso de sustancias (**1 ECA; n=49; OR 1.39; IC 95% [0.41 a 4.72]**)¹⁵⁶ (Tabla 3) en poblaciones ambulatorias y hospitalarias afectas de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo.

Calidad moderada

Calidad muy baja

2.5. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad (valorado mediante la presencia de efectos secundarios motores a través de escalas clínicas: SAS).

Olanzapina vs Risperidona

Se ha identificado un único ECA ¹⁵⁶, comparando Olanzapina vs Risperidona. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la puntuación obtenida en la escala de efectos secundarios SAS (**1 ECA; n=49; DEM -0.37; IC95% [-1.33,0.6]**) en pacientes hospitalizados afectos de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo ([Anexo 5](#), [Tabla 11](#)).

Calidad muy baja

2.6. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad (valorado mediante antropometría – IMC- y la escala de bienestar subjetivo -SWN-)

IMC: Se identificó un ECA ¹⁵⁶ comparando Olanzapina vs Risperidona, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 16 semanas de tratamiento en pacientes hospitalizados afectos de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo (**1 ECA; n=49; DM 1; IC95% [-1.6,3.6]**) ([Anexo 5](#), [Tabla 11](#)).

Calidad muy baja

SWN: Se identificó 1 ECA ¹⁵⁹ comparando Olanzapina vs Risperidona, en el que no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento a las 6 semanas de tratamiento en pacientes ambulatorios y hospitalizados afectos de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo (**1 ECA; n=128; DM 1.7 IC95% [-3.5,6.9]**) ([Anexo 5](#), [Tabla 11](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de cada uno de los desenlaces correspondientes a esta pregunta clínica fue **MUY BAJA**. La elevada imprecisión (e.g., reducido número de pacientes incluidos, intervalos de confianza muy amplios) ¹⁵⁶, el riesgo de sesgo (e.g., estudios con diseño abierto) ¹⁵⁶, los sesgos de selección (e.g. en un estudio el 89% de la muestra estaba formada por pacientes del sexo masculino) ¹⁵⁸ y los sesgos de publicación parcial ¹⁵⁸ hacen que la confianza de los autores en los resultados de la literatura a la hora de la toma de decisiones sea también baja.

La única evidencia disponible para contestar a esta pregunta clínica es la aportada por la intervención de 3 antipsicóticos, Risperidona, Olanzapina y Haloperidol, no pudiendo hacer recomendaciones por falta de evidencia otros antipsicóticos.

4.Recomendaciones (Algoritmo 2)

- No es posible recomendar el uso de ningún antipsicótico por encima de otro para la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo de cannabis o la mejoría de variables pragmáticas en pacientes con un trastorno del espectro de la esquizofrenia y un consumo de cannabis comórbido (recomendación débil).

Pregunta 10

¿Es eficaz la administración de antidepresivos coadyuvantes para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ¹⁶⁰ de diseño de Imipramina coadyuvante vs placebo durante 9 semanas a pacientes hospitalizados y ambulatorios con tratamiento previo con decanoato de flufenazina y diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo. La mejoría clínica se determinó mediante las escalas CGI-I, CGI-S, HDRS, y la SADS. El consumo de cannabis se determinó mediante el *Substance Use Questionnaire*. No se observaron resultados para variables pragmáticas.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de los síntomas psicóticos (valorada mediante las escalas CGI-I y CGI-S).

Imipramina coadyuvante vs placebo

Al final del estudio, el grupo Imipramina mostró una puntuación en la escala de severidad CGI-S significativamente inferior (menor gravedad) a la del grupo placebo (**1 ECA; n=21; DM -0.54; IC95% [-0.65,-0.25]**). En términos absolutos, los pacientes que recibieron Imipramina coadyuvante tuvieron una puntuación media de la CGI-S 0.54 puntos menor que los del grupo placebo a las 9 semanas de tratamiento. El grupo Imipramina coadyuvante mostró una puntuación significativamente inferior en la escala de mejoría clínica CGI-I (menor mejoría clínica) que el grupo placebo (**1 ECA; n=21; DM -0.93; IC95% [-1.58,-0.28]**). En términos absolutos, los pacientes que recibieron Imipramina coadyuvante (más flufenazina) presentaron una puntuación media de la CGI-I 0.93 puntos menos que el grupo placebo (más flufenazina) a las dos semanas ([Anexo 5](#), [Tabla 12](#)).

Calidad muy baja

2.2. Mejoría de la sintomatología afectiva y psicótica (valorado a través de la disminución en la puntuación de las escalas HDRS y SADS).

Imipramina coadyuvante vs placebo

En relación a los diferentes ítems de la escala SADS, se observaron diferencias a favor del grupo Imipramina coadyuvante en el ítem “estado de ánimo” (1ECA; n=21; DM -2.4; IC95% [-3.87,-0.93]), presentando el grupo Imipramina coadyuvante en valores absolutos, una media de 2.4 puntos menos a las 9 semanas, en comparación con el placebo. También se observaron diferencias significativas a favor del grupo Imipramina coadyuvante en el ítem “otros síntomas asociados” (1ECA; n=21; DM -6.9; IC95% [-9.3,-4.67]), presentando el grupo Imipramina coadyuvante una media de 6.9 puntos menos que placebo. En relación al ítem “síntomas endógenos” el grupo Imipramina coadyuvante presentó también de manera significativa puntuaciones inferiores a placebo a las 9 semanas de tratamiento (1ECA; n=21; DM -7.1; IC95% [-9.33,-4.87]), con un valor absoluto medio de 7.1 puntos menos que el placebo (Anexo 5, Tabla 12). En resumen, el grupo Imipramina coadyuvante mostró mejoría en el estado de ánimo, síntomas endógenos y otros síntomas asociados ¹⁶⁰.

Calidad muy baja

El grupo Imipramina coadyuvante presentó una puntuación media en el ítem “alucinaciones” significativamente superior al grupo placebo (1ECA; n=21; DM 0.26; IC95% [0.08,0.44]). De este modo el grupo Imipramina coadyuvante presentaba en este ítem una media de 0.26 puntos más que el grupo placebo a las 9 semanas del tratamiento (Anexo 5, Tabla 12) ¹⁶⁰.

En relación al ítem “ideación delirante” de la escala SADS, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento a las 9 semanas (1ECA; n=21; DM 0.1; IC95% [-0.16,0.36]) (Anexo 5, Tabla 12).

En relación a los síntomas afectivos valorados con la escala HDRS, el grupo Imipramina coadyuvante presentó una disminución significativa de su puntuación media (mejoría clínica) en comparación con el placebo (1ECA; n=21; DM -4.2; IC95% [-6.17, -2.23]). En términos absolutos, los pacientes del grupo Imipramina coadyuvante mostraron 7.1 puntos menos en la escala HDRS en comparación con el placebo (Anexo 5, Tabla 12) ¹⁶⁰.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de cada uno de los desenlaces correspondientes a esta pregunta clínica fue **MUY BAJA**. La existencia de un importante riesgo de sesgo (los autores no describen la secuencia de aleatorización ni cómo se realizó el doble-ciego), la evidencia indirecta y la imprecisión (muestra

pequeña), hacen que la confianza de los autores en los resultados de la literatura a la hora de la toma de decisiones sea también baja.

La administración de Imipramina coadyuvante con tratamiento antipsicótico mejora la sintomatología afectiva en los pacientes con esquizofrenia y un consumo de cannabis comórbido, sin mejorar la sintomatología psicótica. No se pueden hacer recomendaciones sobre el uso de la Imipramina coadyuvante añadida al tratamiento antipsicótico habitual respecto la disminución del consumo de cannabis o en la mejoría de variables pragmáticas, por falta de evidencia.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Recomendamos la administración de Imipramina de forma coadyuvante al tratamiento antipsicótico habitual para la mejoría de la sintomatología afectiva en los pacientes con esquizofrenia y un trastorno por uso de cannabis (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de la Imipramina coadyuvante sobre la disminución del consumo de cannabis o sobre la mejoría de las variables pragmáticas, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 11

¿Es eficaz la administración de Clozapina para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cannabis o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ¹⁶¹, de 12 semanas de duración, comparando la eficacia de la Clozapina vs el tratamiento antipsicótico habitual en la disminución del consumo de cannabis en pacientes ambulatorios. La variable utilizada para medir el desenlace fueron auto-informes del número de canutos semanales.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Disminución del consumo de cannabis (valorado mediante auto-informes).

Clozapina vs el tratamiento antipsicótico habitual

El uso de de Clozapina durante 12 semanas no se asoció a una disminución significativa del consumo de cannabis en comparación con el tratamiento antipsicótico habitual (**1 ECA; n=31; DM -8.5; IC95% [-14.01,-2.99]**)¹⁶¹ ([Anexo 5](#), [Tabla 13](#)).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del único desenlace correspondiente a esta pregunta clínica fue **MUY BAJA**. La existencia de un importante riesgo de sesgo (los profesionales que evaluaban la respuesta al tratamiento no eran ciegos), la elevada imprecisión (muestra pequeña), los sesgos en la selección de la muestra (la mayoría de los pacientes eran del sexo masculino), y el sesgo de publicación (los autores del estudio administraron las escalas BPRS, CGI y SANS pero los resultados no se incluyeron en la publicación) hacen que la confianza de los autores en los resultados de la literatura a la hora de la toma de decisiones sea también baja.

No hay ninguna evidencia disponible sobre el efecto de la administración de Clozapina sobre la mejoría de la psicosis o de las variables pragmáticas en los pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- No podemos recomendar la administración de Clozapina para la disminución del consumo de cannabis en pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de la Clozapina sobre la mejoría de la psicosis o sobre la mejoría de las variables pragmáticas en los pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 12

¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?

1. Introducción

La revisión de la literatura identificó tres ECA^{162 158 163}. Las comparativas de tratamiento fueron Olanzapina vs Haloperidol en dos de ellos^{162 163}, y Olanzapina vs Risperidona en otro estudio¹⁵⁸, todos en pacientes ambulatorios.

Las escalas utilizadas en la evaluación de la psicopatología y mejoría clínica fueron la PANSS^{158 163}, la BPRS¹⁶² y la Ham-D¹⁵⁸. Asimismo, uno de los ECA utilizó la SAPS y la SANS, pero sin presentar los resultados en la publicación¹⁶².

Como medida de consumo, en todos los estudios se utilizaron los test de orina positivos^{162 158 163}. En relación al *craving*, un estudio utilizó la *Voris Cocaine Craving Questionnaire (VCCQ)*^{164 163}.

Las medidas pragmáticas y funcionales, como los efectos adversos, fueron medidos con la *AIMS*, la *BAS* y la *SAS*^{162 158 163}. La adherencia a través de autoregistros fue evaluada en uno de los estudios¹⁵⁸.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejora de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas PANSS, BPRS, SANS, SAPS).

Olanzapina vs Haloperidol

En la literatura se encontraron dos ECA con un total de 55 pacientes ambulatorios afectos de Esquizofrenia y trastorno por uso de cocaína ^{162 163}.

Al evaluar síntomas psicóticos a través de una mejora del 30% en la escala BPRS, así como en la SAPS o SANS, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento a las 26 semanas (**1ECA; n=24; OR 0.67; IC95% [0.11, 3.93]**) ¹⁶². Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación a síntomas positivos evaluados a través de la subescala de síntomas positivos de la PANSS tras 6 semanas de tratamiento (**1ECA; n=31; DM -2; IC95% [-5.71,1.71]**), ni en síntomas negativos valorados con la PANSS negativa (**1ECA; n=31; DM -3.2; IC95% [-6.9,0.5]**), ni en la subescala de síntomas generales de la PANSS (**1ECA; n=31; DM -6.1; IC95% [-12.38,0.18]**) ¹⁶³ (Anexo 5, Tabla 14).

Calidad baja

Olanzapina vs Risperidona

De la literatura se obtuvo un ECA en el que se valoró la eficacia de Olanzapina con Risperidona en una muestra de 28 pacientes ambulatorios afectos de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y trastorno por uso de cocaína comórbido durante 14 semanas ¹⁵⁸, no llegándose a encontrar diferencias entre grupos en las subescalas positivas y negativas de la PANSS (**1ECA; n=28; p=0.62 y p=0.73 respectivamente**).

Calidad baja

2.2. Disminución del consumo de cocaína (valorado mediante controles positivos de cocaína en orina).

Olanzapina vs Haloperidol

Se han publicado dos ECA con un total de 55 pacientes ambulatorios afectos de Esquizofrenia y un trastorno por uso de cocaína comórbido ^{162 163}, en los que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en términos de mejora del consumo de cocaína a través de controles de orina positivos para cocaína ni a las 6 ni a las 26 semanas (**2 ECA; n=55; OR 0.7; IC95% [0.23,2.12]**) (Anexo 5, Tabla 15).

Calidad baja

Olanzapina vs Risperidona

Se ha publicado un ECA en el que se valoró la eficacia de la Olanzapina en comparación con la Risperidona en una muestra de 28 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo con un trastorno por uso de cocaína comórbido durante 14 semanas ¹⁵⁸, no llegándose a encontrar diferencias significativas entre grupos de tratamiento en relación a controles de orina positivos para cocaína (**1ECA; n=28; OR 0.3; IC95% [0.06,1.44]**) ([Anexo 5, Tabla 16](#)).

Calidad baja

2.3. Disminución del consumo de cocaína (valorado mediante cuestionarios auto-administrados de *craving*: VCCQ y VAS).

Olanzapina vs Haloperidol

Se han identificado dos ECA con un total de 55 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia y un trastorno por uso de cocaína comórbido ^{162 163}. A través de la valoración del *craving* con el VCCQ, los siguientes subítems no mostraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento a las 6 semanas: “*sick after cue*” (**1ECA; n=31; DM 11.20; IC95% [-2.25,24.65]**), “*mood after cue*” (**1ECA; n=31; DM 8.20; IC95% [-4.84, 21.24]**), “*craving intensity after cue*” (**1ECA; n=31; DM -5.9; IC95% [-14.21,2.41]**) ¹⁶³.

Calidad baja

En el subítem “*energy after cue*” de la VCCQ, los pacientes tratados con Olanzapina presentaron diferencias significativas en comparación con el grupo Haloperidol (**1ECA; n=21; DM 11.50; IC95% [1.32, 21.68]**) de forma que, en valores absolutos, los pacientes del grupo Olanzapina presentaron de media 11.5 puntos más en este subítem (mayor *craving*) en comparación al grupo Haloperidol a las 6 semanas (entre 1.32 y 21.68 puntos más).

Asimismo, al medir *craving* a través de una VAS, la Olanzapina presentó de manera significativa, valores significativamente superiores (más *craving*) en relación al Haloperidol a las 26 semanas de tratamiento (**1ECA; n= 24; DEM1.37; IC95% [0.26,2.48]**). En términos absolutos, el grupo Olanzapina presentó 1.37 puntos más de media que el grupo Haloperidol (entre 0.26 y 2.48 más) ¹⁶² ([Anexo 5, Tabla 15](#)).

2.4. Disminución del consumo de cocaína (valorado mediante auto-informes).

Olanzapina vs Risperidona

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia de la Olanzapina en comparación con la con Risperidona en una muestra de 28 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo con un trastorno por uso de cocaína comórbido durante 14 semanas ¹⁵⁸, no llegándose a encontrar diferencias significativas entre grupos de tratamiento en relación a la mejoría del *craving* en las últimas 24 horas a través de auto-informes (**1ECA; n=28; DEM -0.16; IC95% [-1.51,1.20]**) ([Anexo 5](#), [Tabla 16](#)).

Calidad baja

2.5. Mejora de las variables pragmáticas y de la funcionalidad (valorado mediante la presencia en cuestionarios de efectos secundarios motores: *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS)).

Olanzapina vs Haloperidol.

Se ha identificado un ECA en el que se valoró la eficacia de la Olanzapina en comparación con Haloperidol en una muestra de 24 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia y trastorno por uso de cocaína comórbido durante 26 semanas ¹⁶². Al valorar los efectos secundarios de tipo motor con la AIMS, el grupo Olanzapina presentó de manera significativa menos eventos motores en comparación con el grupo Haloperidol (**1ECA; n=24; DM -5.80; IC95% [-10.65,-0.95]**). En términos absolutos, el grupo Olanzapina presentó de media 5.8 puntos menos en la escala AIMS en comparación con el grupo Haloperidol (entre 10.65 y 0.95 puntos menos) ([Anexo 5](#), [Tabla 14](#)).

Calidad baja

3. Calidad de la Evidencia

Un total de tres estudios fueron incluidos en este apartado, con dos intervenciones diferentes evaluadas: Olanzapina vs Haloperidol y Olanzapina vs Risperidona ^{158 162 163}. A pesar de ello, el escaso número de estudios, la diversidad en las comparaciones de los mismos, la duración y la medida de los resultados hacen complicada la evaluación global de dichos estudios.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **antipsicóticos**, tanto para la mejora de los **síntomas psicóticos y depresivos**, para el **consumo de cocaína**, o para los resultados en otras **variables pragmáticas** (efectos adversos y cumplimiento terapéutico) fue BAJA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al pequeño número de estudios que evaluaron este desenlace, al pequeño tamaño de la muestra en todos ellos, y por el elevado riesgo de otros sesgos (e.g: posible sesgo de selección en Sayers y cols. ¹⁶², en el que los pacientes recibieron compensación económica por participar en el estudio; posible sesgo de desgaste en Smelson y cols (D. a. Smelson et al., 2006).

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Se recomienda la administración de Haloperidol por encima de Olanzapina para la diminución del craving en pacientes con Esquizofrenia y consumo de cocaína comórbido (recomendación débil).
- Se recomienda la administración de Olanzapina por encima de Haloperidol para la mejora de variables pragmáticas de tipo efecto adverso motor en pacientes con Esquizofrenia y consumo de cocaína comórbido (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de los antipsicóticos sobre la mejora de síntomas psicóticos en pacientes con un consumo de cocaína comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 13

¿Es eficaz la administración coadyuvante de agonistas dopaminérgicos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?

1. Introducción

Se encontró un único ECA donde se evaluó la eficacia del tratamiento coadyuvante con Mazindol respecto al placebo en pacientes hospitalizados ¹⁶⁵.

La escala utilizada para valorar psicopatología y mejora clínica fue la PANSS. La medida de consumo utilizada fue el test de orina positivo y el *craving* se evaluó a través una escala visual analógica, y cuestionarios de *craving* del tipo *Quantitative Cocaine Inventory* ¹³³. Las medidas pragmáticas y funcionales, como los efectos adversos, fueron valoradas a través de la AIMS y la *Webster Scale* ¹⁶⁶.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Mejora de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en la puntuación obtenida en la escala clínicas PANSS).

Mazindol *add-on* vs Placebo

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia durante 6 semanas del tratamiento coadyuvante con Mazindol *add-on* en comparación con placebo en una muestra de 24 pacientes hospitalizados afectados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y un trastorno por uso de cocaína comórbido ¹⁶⁵. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en relación a la mejoría de los síntomas positivos puntuados mediante la subescala positiva de la PANSS (**1ECA; n=24; DM -1; IC95% [-9.33,7.33]**) ni en los síntomas negativos a través de la subescala negativa de la PANSS (**1ECA; n=24; DM -1.32; IC95% [-8.04,5.4]**) ([Anexo 5](#), [Tabla 17](#)).

Calidad Moderada

2.2. Disminución del consumo de cocaína (valorado mediante la utilización de controles positivos de cocaína en orina).

Mazindol add-on vs Placebo

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia durante 6 semanas del tratamiento coadyuvante con Mazindol en comparación con placebo en una muestra de 24 pacientes afectos de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y un trastorno por uso de cocaína comórbido ¹⁶⁵. A pesar de estar indicado en la metodología del estudio, los resultados de los controles de orina no fueron presentados (Anexo 5, Tabla 17).

No determinado

2.3. Disminución del consumo de cocaína (valorado a través de cuestionarios autoadministrados de *craving*: QCI, VAS).

Mazindol add-on vs Placebo

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia durante 6 semanas del tratamiento coadyuvante con Mazindol en comparación con placebo en una muestra de 24 pacientes hospitalizados afectos de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y un trastorno por uso de cocaína comórbido ¹⁶⁵. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en la intensidad del *craving* medido a través de la QCI (1ECA; n=24; DM -0.47; IC95% [-2.83,1.89]) como de la VAS (1ECA; n=24; DM -18.97; IC95% [-65.41, 27.47]) (Anexo 5, Tabla 17).

Calidad Moderada

2.4. Mejora de las variables pragmáticas y de la funcionalidad (valorado a través de la presencia de efectos secundarios mediante escalas clínicas: AIMS, *Modified Webster Scale*).

Mazindol add-on vs Placebo

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia durante 6 semanas del tratamiento coadyuvante con Mazindol en comparación con placebo en una muestra de 24 pacientes hospitalizados afectos de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y un trastorno por uso de cocaína comórbido ¹⁶⁵. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en la aparición de efectos adversos de tipo motor medidos a través de la AIMS (1ECA; n=24; DM -0.26; IC95% [-5.75,5.23]) o de la *Modified Webster Scale* (1ECA; n=24; DM -0.44; IC95% [-2.97,2.09]) (Anexo 5, Tabla 17).

Calidad Moderada

3. Calidad de la Evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, en el que se comparaba el uso de Mazindol como tratamiento coadyuvante con un grupo placebo ¹⁶⁵.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **agonistas dopaminérgicos** para la mejoría de los **síntomas psicóticos**, del **consumo de cocaína**, o de otras **variables pragmáticas** (efectos adversos) fue MODERADA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de la muestra, y por el riesgo de otros sesgos (e.g: posible sesgo de publicación selectiva).

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- No podemos recomendar la administración coadyuvante del agonista dopaminérgico mazindol para la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo o del craving por cocaína o la mejoría de variables pragmáticas en pacientes con Esquizofrenia y un consumo de cocaína comórbido, hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes (recomendación débil).

Pregunta 14

¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se encontró un único estudio donde se evaluó la eficacia del tratamiento con Olanzapina respecto al Haloperidol ¹⁵⁷.

Las escalas utilizadas para valorar la psicopatología y la mejoría clínica fueron la PANSS, la CGI y la respuesta al tratamiento. No se evaluó ninguna medida de consumo ni variables pragmáticas.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en la puntuación obtenida en las escalas clínicas PANSS y CGI).

Olanzapina vs Haloperidol

Existe un ECA con un total de 262 pacientes afectados de un PEP (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme) y un trastorno por uso de alcohol ¹⁵⁷.

Al evaluar los síntomas psicóticos a través de los cambios en la puntuación media de la PANSS, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento a las 12 semanas (**1ECA; n=262; DM 1.41; IC95% [-8.13,10.41]**) ¹⁵⁷ ([Anexo 5](#), [Tabla 18](#)).

Calidad muy baja

2.2. Mejoría en la tasa de respuesta al tratamiento para los síntomas psicóticos (valorado a través de la PANSS y la CGI: PANSS con P1, P2, P3, P5, P6 no puntuados como >3 + reducción > 30% en la puntuación total de la PANSS + CGI < 4).

Olanzapina vs Haloperidol

Existe un ECA con un total de 262 pacientes afectados de un PEP (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme) y un trastorno por uso de alcohol ¹⁵⁷.

En lo que respecta a la mejoría clínica mediante la tasa de respuesta al tratamiento no se observaron diferencias entre el grupo Olanzapina y

Calidad muy baja

Haloperidol a las 12 semanas de tratamiento (**1ECA; n=262; OR 0.26; IC95% [0.05,1.38]**) (Anexo 5, Tabla 18).

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, en el que se comparaba el uso de Olanzapina con Haloperidol¹⁵⁷.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **antipsicóticos** para la mejoría de los **síntomas psicóticos** fue MUY BAJA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de la muestra, y por el riesgo de sesgos de selección, de asignación y de realización. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de antipsicóticos sobre las medidas de consumo o sobre las medidas pragmáticas.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- No podemos recomendar olanzapina vs haloperidol para la mejoría de los síntomas psicóticos (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de los antipsicóticos (olanzapina y Haloperidol) sobre la disminución del consumo y/o el craving a alcohol, la mejora de las variables pragmáticas en pacientes con Esquizofrenia y un consumo de alcohol comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 15

¿Es eficaz la administración de antagonistas opiáceos (Naltrexona) coadyuvantes para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se encontró un único estudio donde se evaluó la eficacia de la Naltrexona coadyuvante respecto al placebo en pacientes ambulatorios con esquizofrenia y consumo de alcohol ¹⁶⁷.

La escala utilizada para valorar psicopatología y mejoría clínica fue la PANSS. Las medidas de consumo utilizadas fueron auto-informes de consumo (días de consumo, bebidas por días de consumo, días de consumo abusivo). El *craving* fue evaluado con el *Tiffany Craving Questionnaire* (TCQ). También fueron evaluadas medidas pragmáticas y funcionales, como los efectos adversos (AIMS, *Hopkins Symptoms Checklist*).

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en las diferentes subescalas de la PANSS).

Naltrexona coadyuvante vs placebo

Existe un ECA con un total de 31 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo y un trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁷.

Al valorar la mejoría clínica mediante la disminución en la PANSS, en cualquiera de sus subescalas, no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento a las 12 semanas (**1ECA; n=31; PANSS positiva DM -1.70 IC95% [-4.70, 1.30]; PANSS negativa DM -2.30 IC95% [-6.53,1.93]; PANSS general DM -3.80 IC95% [-8.89, 1.29]**) ([Anexo 5](#), [Tabla 19](#)).

Calidad muy baja

2.2. Disminución del consumo de alcohol mediante la utilización de auto-informes (días de consumo, bebidas por días de consumo, días de consumo abusivo).

Naltrexona coadyuvante vs Placebo

Existe un ECA con un total de 31 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo y un trastorno por uso de alcohol¹⁶⁷.

Al evaluar la disminución en el consumo de alcohol, la Naltrexona coadyuvante y placebo no mostraron diferencias en ninguna de las evaluaciones de consumo a través de auto-informes, a las 12 semanas (Petrakis et al. 2004) ([Anexo 5, Tabla 19](#)): disminución del número de días de consumo (**1ECA; n=31; DM -7.30 IC95% [-17.14, 2.54]**); disminución de días de consumo abusivo (**1ECA; n=31; DM -0.44 IC95% [-1.43, 0.55]**); Disminución de número de bebidas por día de consumo (**1ECA; n=31; DM -26.40; IC95% [-90.98, 38.18]**).

Calidad muy baja

2.3. Disminución del consumo de alcohol (valorado mediante la utilización de cuestionarios de *craving* auto-administrados: *Tiffany Craving Questionnaire* (TCQ)).

Naltrexona coadyuvante vs Placebo

Existe un ECA con un total de 31 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo y un trastorno por uso de alcohol¹⁶⁷.

Al valorar la mejoría del *craving* a través del TCQ a las 12 semanas, existieron diferencias entre los dos grupos de tratamiento (**1ECA; n=31; DEM -2.17; IC95% [-3.92, -0.42]**). El grupo Naltrexona coadyuvante presentó de media 2.17 puntos menos de puntuación (menor *craving*) que el placebo (entre 3.92 y 0.42 puntos menos) ([Anexo 5, Tabla 19](#)).

Calidad muy baja

2.4. Mejoría de las variables pragmáticas (valorada a través de la presencia de efectos adversos (AIMS, *Hopskins Symptoms Checklist*)).

Naltrexona coadyuvante vs Placebo

Existe un ECA con un total de 31 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo y un trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁷. A pesar de estar indicado en la metodología del estudio, los resultados absolutos de mejoría en relación a la AIMS y la *Hopkins Symptoms Checklist* no fueron presentados, aunque sí el análisis final, no llegándose a encontrar diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento.

No determinado

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, comparando el uso de Naltrexona coadyuvante con placebo ¹⁶⁷.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **Naltrexona coadyuvante** para la mejoría de los **síntomas psicóticos** y el **consumo de alcohol** fue MUY BAJA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de la muestra, y por el riesgo de sesgos de selección (e.g: remuneración del paciente), de asignación y de aleatorización. No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de Naltrexona coadyuvante sobre las medidas pragmáticas.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Se recomienda la administración de Naltrexona coadyuvante para la disminución del consumo de alcohol (en términos de disminución del *craving*) en pacientes con Esquizofrenia y consumo de alcohol comórbido (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia de los antagonistas opiáceos sobre la mejoría de los síntomas psicóticos, o la mejoría de las variables pragmáticas en pacientes con Esquizofrenia y un consumo de alcohol comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 16

¿Es eficaz la administración de Acamprosato coadyuvante para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se encontró un único ECA donde se evaluó la eficacia del Acamprosato coadyuvante respecto al placebo en pacientes ambulatorios ¹⁶⁸.

Las escalas utilizadas para valorar la psicopatología y la mejoría clínica fueron de orientación cognitiva (*Hopskins Learning Verbal Test*, el *Gordon Diagnostic System* y el *Wisconsin Card Sorting Test*). La medida de consumo utilizada fueron los auto-informes de consumo (días de consumo, bebidas por días de consumo, días de consumo abusivo). El *craving* fue evaluado con el *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS) y la abstinencia se evaluó a partir de auto-informes de días consecutivos de abstinencia. También se evaluaron medidas pragmáticas y funcionales, como el cumplimiento terapéutico.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología cognitiva (valorada mediante la mejoría en las siguientes baterías neuropsicológicas: *Hopskins Learning Verbal Test*, el *Gordon Diagnostic System* y el *Wisconsin Card Sorting Test*).

Acamprosato coadyuvante vs Placebo

En la literatura hay publicado un ECA con un total de 23 pacientes ambulatorios afectos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁸.

Al evaluar valorar la mejoría en el rendimiento cognitivo a través de los estudios neuropsicológicos, no se encontraron diferencias entre el Acamprosato coadyuvante y el placebo a las 12 semanas en ([Anexo 5, Tabla 20](#)).

- *Hopkins immediate recall* (**1ECA; n=23; DM 0.99; IC95% [-0.5,2.48]**)
- *Hopkins recognition* (**1ECA; n=23; DM -0.29; IC95% [-1.89,1.31]**)
- *Gordon Box vigilante* (**1ECA; n=23; DM 0; IC95% [-0.01,0.01]**)
- *Wisconsin total correct* (**1ECA; n=23; DM -0.65; IC95% [-4.04,2.74]**)
- *Wisconsin perseverative errors* (**1ECA; n=23; DM 1.1; IC95% [-2.41,4.61]**)

Por otro lado, el grupo Acamprosato coadyuvante presentó de manera significativa mejores puntuaciones en el *Hopkins 30 min delay* (mejor rendimiento cognitivo) en comparación con el placebo a las 12 semanas (**1ECA; n=23; DM 0.96; IC95% [0.25,1.67]**). En términos absolutos el grupo Acamprosato coadyuvante presentó de media un rendimiento cognitivo 0.96 puntos superior al placebo (entre 0.25 y 1.67 puntos más).

Calidad Muy baja

En la línea contraria, en la evaluación cognitiva a través del *Gordon Box distractibility* el grupo Acamprosato coadyuvante presentó a las 12 semanas peores puntuaciones de forma significativa en comparación con el grupo placebo (**1ECA; n=23; DM 0.09; IC95% [0.06,0.12]**). En términos absolutos, el grupo Acamprosato coadyuvante presentó de media un rendimiento cognitivo 0.09 puntos inferior al del grupo placebo (entre 0.06 y 0.12 puntos más). En el caso del *Wisconsin % perseverative errors*, el grupo Acamprosato coadyuvante también presentó a las 12 semanas peores puntuaciones en comparación con el grupo placebo de forma significativa (**1ECA; n=23; DM 7.44; IC95% [2.84,12.04]**). En términos absolutos, el grupo Acamprosato coadyuvante presentó de media un rendimiento cognitivo 7.44 puntos inferior al del grupo placebo (entre 2.84 y 12.04 puntos más) ([Anexo 5, Tabla 20](#)).

2.2. Disminución del consumo de alcohol (valorado mediante la utilización de auto-informes de consumo: días de consumo, bebidas por días de consumo, días de consumo abusivo).

Acamprosato coadyuvante vs placebo

Existe un ECA con un total de 23 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁸.

Respecto a la mejoría en el consumo de alcohol evaluado a través de los auto-informes de consumo, el tratamiento con Acamprosato coadyuvante no fue superior al placebo en ninguna de las mediciones realizadas a las 12 semanas (**Tabla 14**): días de consumo (**1ECA; n=23; DM 3.10 IC95% [-8.73,14.93]**); bebidas por días de consumo (**1ECA; n=23; DM 1.80 IC95% [-3.53,7.13]**); días de consumo abusivo (**1ECA; n=23; DM 1.60 IC95% [-5.76, 8.96]**) (**Anexo 5, Tabla 21**).

Calidad Muy baja

Fármacos anticraving coadyuvantes vs placebo

Al realizar el análisis combinado de los dos fármacos *anticraving* evaluados (Naltrexona y Acamprosato coadyuvante) vs Placebo, no se observaron diferencias significativas a las 12 semanas de tratamiento en pacientes ^{168 167} (**Anexo 5, Tabla 22**): días de consumo (**2 ECA; n=54; DM -3.05 IC95% [-10.61,4.52]**); Número de bebidas por día de consumo (**2 ECA; n=54; DM 1.61 IC95% [-3.7,6.92]**); Días de consumo abusivo (**2 ECA; n=54; DM -0.41 IC95% [-1.29, 0.47]**).

Calidad Baja

2.3. Disminución del consumo de alcohol (valorado mediante la utilización de cuestionarios de *craving* auto-administrados: *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS)).

Acamprosato coadyuvante vs placebo

En la literatura hay publicado un ECA con un total de 23 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁸.

Respecto a la disminución del *craving* de alcohol evaluado a través de cuestionarios auto-administrados (OCDS), no se observaron diferencias a las 12 semanas entre el grupo de tratamiento con Acamprosato coadyuvante respecto al placebo (**1ECA; n=23; DEM -1.08; IC95% [-2.19,0.02]**) (**Anexo 5, Tabla 21**).

Calidad Muy baja

2.4. Disminución del consumo de alcohol mediante la utilización de auto-informes de abstinencia y de cumplimiento terapéutico.

Acamprosato coadyuvante vs placebo

En la literatura hay publicado un ECA con un total de 23 pacientes ambulatorios afectos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y un trastorno por uso de alcohol ¹⁶⁸.

Respecto al aumento en los días consecutivos de abstinencia auto-informados, el Acamprosato coadyuvante no resultó superior al placebo a las 12 semanas de tratamiento (**1ECA; n=23; DM -8.47; IC95% [-36.16, 19.22]**). El Acamprosato coadyuvante tampoco fue significativamente superior al placebo en relación a la tasa de cumplimiento terapéutico (**1ECA; n=23; DEM 0.13 IC95% [-0.77, 1.03]**) (Anexo 5, Tabla 21).

Calidad Muy baja

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, en el que se comparaba el uso de Acamprosato coadyuvante con placebo ¹⁶⁸.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **Acamprosato coadyuvante** para la mejoría de los **síntomas cognitivos**, el **consumo de alcohol** y **las medidas pragmáticas** fue MUY BAJA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de la muestra, y por el riesgo de sesgos de selección (e.g: remuneración del paciente), de asignación y de aleatorización.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia del Acamprosato coadyuvante sobre la mejoría de los síntomas psicóticos, la disminución del consumo de alcohol o la mejoría de las variables pragmáticas en pacientes con Esquizofrenia y un consumo de alcohol comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.
- No podemos recomendar la administración coadyuvante de **ACAMPROSATO** a pesar de existir evidencia favorable para la mejoría de los síntomas cognitivos asociados a la psicosis, ya que existen resultados negativos en algunas de las subescalas (recomendación débil).

Pregunta 17

¿Es eficaz la administración de Bupropion (coadyuvante) para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina?

1. Introducción

Esta pregunta PICO se ha contestado a partir de los datos importados de la revisión Cochrane "*Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia*"¹⁵¹⁶⁹. En esta revisión no se incluyó ningún estudio sobre la eficacia del Bupropion coadyuvante en la mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad.

Se identificaron tres ECA ^{170 171 172} estudiando el efecto de la administración de Bupropion coadyuvante durante 12 semanas sobre la mejoría de los síntomas de esquizofrenia. En los tres estudios, el comparador fue el placebo. Los instrumentos utilizados para determinar el desenlace fueron la PANSS, para determinar los síntomas positivos ^{170 172} y negativos ^{170 171 172}, y la HAM-D, para determinar los síntomas depresivos ^{170 171 172} ([Anexo 5, Tabla 23](#)).

En lo que respecta al efecto del Bupropion coadyuvante sobre el consumo de nicotina, podemos clasificar los estudios incluidos según los siguientes desenlaces:

1) Abstinencia de nicotina ([Anexo 5, Tabla 24](#)).

- Bupropion coadyuvante vs placebo, al final del periodo de 4-12 semanas de tratamiento activo ^{170 171 172 173 174} y a los 6 meses de seguimiento ^{170 171 172}.
- Bupropion coadyuvante + Parches transdérmicos vs placebo + Parches transdérmicos al final del periodo de 10-12 semanas de tratamiento activo ^{171 175} y a los 6 meses de seguimiento ^{171 175}.

La abstinencia se determinó mediante los niveles de cotinina ¹⁷⁶, auto-informes ^{176 172 170 175 173} y/o niveles de CO en el aire expirado ^{175 172 177174}.

2) Disminución del consumo, determinado mediante los niveles de CO ([Anexo 5, Tabla 25](#)).

- CO en aire expirado:
 - Estudios que utilizan la medida al final del tratamiento ^{176 172 171}.
 - Estudios que utilizan la media de cambio desde el valor basal ¹⁷⁶.
- CO en aire expirado a los 6 meses de seguimiento:
 - Estudios que utilizan la medida al final del tratamiento ^{172 171}.
 - Estudios que utilizan el cambio desde el nivel basal ¹⁷⁶.

3) Abstinencia o Disminución del consumo de cigarrillos determinado mediante auto-informes del número de cigarrillos/día (Anexo 5, Tabla 26).

- Estudios dirigidos a la Abstinencia: Cambios en el número de cigarrillos/día desde el nivel basal hasta el final del periodo de 12 semanas de tratamiento activo^{176 172 171} o a los 6 meses de seguimiento^{172 171}
- Estudios dirigidos a la Disminución del consumo: Cambios en el número de cigarrillos/día desde el nivel basal hasta el final del periodo de 8 semanas¹⁷⁸ o de 14 semanas¹⁷⁹ de tratamiento activo.

En el Anexo 4, Tablas 5-9 se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Bupropion coadyuvante vs Placebo en la mejoría de los síntomas de Esquizofrenia (valorados a través de la PANSS y la Ham-D)

Se han identificado tres ECA^{170 172 171} sobre el efecto de la administración de Bupropion coadyuvante durante 12 semanas en la mejoría de los síntomas de esquizofrenia en pacientes ambulatorios. No se observaron diferencias entre el grupo Bupropion coadyuvante y placebo en la mejoría de la sintomatología positiva valorada mediante la PANSS positiva (**2 ECA; n=85; DEM -0.24; IC95% -0.66 a 0.19**)^{170 172}, ni en la sintomatología negativa mediante la PANSS negativa (**3 ECA; n=136; DEM -0.12; IC95% -0.46 a 0.22**)^{170 172 171} o depresiva a través de la Ham-D (**2 ECA; n=136; DEM -0.16; IC95% -0.5 a 0.18**)^{170 172 171} (Anexo 5, Tabla 23).

Calidad baja

2.2. Bupropion coadyuvante vs Placebo en la mejoría de los síntomas depresivos (valorados a través de la Ham-D)

No se observaron diferencias entre el grupo Bupropion coadyuvante y el grupo placebo en la mejoría de la sintomatología depresiva valorada mediante la Ham-D (**2 ECA; n=136; DEM -0.16; IC95% -0.5 a 0.18**)^{170 172 171} (Anexo 5, Tabla 23).

Calidad baja

2.3. Bupropion coadyuvante vs Placebo en la disminución/abstinencia del consumo de nicotina (valorado a través de niveles de cotinina, auto-informes y niveles de CO expirados)

2.3.1. Abstinencia de nicotina

Se han identificado 5 ECA con el desenlace de abstinencia de nicotina a los 6 meses de seguimiento. En 3 de estos estudios la intervención fue Bupropion coadyuvante vs Placebo ^{170 172 171} en pacientes ambulatorios, y en los otros dos la intervención fue Bupropion coadyuvante + Parches transdérmicos vs Placebo + Parches transdérmicos también en pacientes ambulatorios ^{175 171} (Anexo 5, Tabla 24).

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la abstinencia de nicotina: Bupropion coadyuvante vs Placebo (**3 ECA; n=104; RR 2.19; IC95% 0.5 a 9.63**); Bupropion coadyuvante + Parches transdérmicos vs Placebo + Parches transdérmicos (**2 ECA; n=110; RR 3.41; IC95% 0.87 a 13.3**) (Anexo 5, Tabla 24). Cuando se analizaron conjuntamente los datos de los 5 ECA, se observó que a los 6 meses de seguimiento, los pacientes en el grupo Bupropion coadyuvante presentaban unas tasas de abstinencia casi 3 veces superiores a las de los pacientes en el grupo placebo (**5 ECA; n=214; RR 2.78, IC95% CI 1.02 a 7.58**) (Anexo 5, Tabla 24).

Calidad Moderada

Se han identificado 7 ECA con el desenlace de abstinencia de nicotina al final del periodo de tratamiento activo. En 5 de estos estudios la intervención fue Bupropion coadyuvante vs Placebo en pacientes ambulatorios ^{170 176 172 174} y hospitalizados ¹⁷³, y en los otros dos la intervención fue Bupropion coadyuvante + Parches transdérmicos vs Placebo + Parches transdérmicos en pacientes ambulatorios ^{175 171} (Anexo 5, Tabla 24).

Calidad Muy baja

Se observaron diferencias significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante respecto al placebo (**5 ECA; n=230; RR 3.67; IC95% 1.66 a 8.14**), presentando los pacientes del grupo Bupropion coadyuvante casi 4 veces más probabilidades de estar abstinentes al final del tratamiento activo. Dichas diferencias no se encontraron cuando se analizó el grupo Bupropion coadyuvante + Parches transdérmicos vs placebo + Parches transdérmicos (**2 ECA; n=110; RR 2.92; IC95% 0.75 a 11.33**). (Anexo 5, Tabla 24).

Calidad Moderada

Cuando se analizaron conjuntamente los datos de los 7 ECA también se observaron diferencias significativas a favor del grupo Bupropion coadyuvante. Se observó que el tamaño del efecto para el desenlace de abstinencia al final del tratamiento activo era similar (RR 3.03), pero los intervalos de confianza eran más estrechos (**7 ECA; n=340; RR 3.03 (IC95% 1.69 a 5.42)**) (Anexo 5, Tabla 24).

2.3.2. Disminución del consumo (valorado a través de los niveles de CO expirado).

Se han identificado 3 ECA con el desenlace de niveles de CO expirado a los 6 meses de seguimiento, 2 de ellos utilizando los niveles de CO al final del estudio ^{172 171}, y uno utilizando el cambio de los niveles de CO respecto a la situación basal ¹⁷⁶. En todos los estudios se valoró el uso de Bupropion coadyuvante vs placebo en población ambulatoria (Anexo 5, Tabla 25).

Calidad Baja

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante y placebo tanto cuando se utilizó el valor de los niveles de CO al final del estudio (**2 ECA; n=104; DM -2.08; IC95% -17.76 a 13.59**). Sin embargo, cuando se utilizó el cambio de los niveles de CO respecto a la situación basal, el grupo Bupropion coadyuvante presentó de manera significativa una disminución en el consumo de nicotina en comparación con el grupo placebo (**1 ECA; n=19; DM -14.30; IC95% -27.20 a -1.40**). En términos absolutos, el grupo Bupropion coadyuvante presentó unas concentraciones medias de CO 14.30 ppm inferiores (disminución del consumo) a las del grupo placebo (entre 1.4 y 27.20 ppm menos) (Anexo 5, Tabla 25). El análisis conjunto de los 3 ECA no mostró diferencias significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante y placebo (**3ECA; n=123; DM -5.55; IC95% -17.89 a 6.87**) (Anexo 5, Tabla 25).

Calidad Moderada

Se han identificado 4 ECA con el desenlace de niveles de CO expirado al final del tratamiento activo, 3 de ellos utilizando el valor de los niveles de CO al final del estudio en pacientes ambulatorios ^{172 171 174}, y uno utilizando el cambio en los niveles de CO respecto a la situación basal también en pacientes ambulatorios ¹⁷⁶ (Anexo 5, Tabla 25).

Calidad Moderada

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante y el grupo Placebo tanto cuando se utilizaba el valor de los niveles de CO al final del estudio (**3 ECA; n=150; DM -6.01; IC95% -10.20 a -1.83**), como cuando se utilizaba el cambio en los niveles de CO respecto a la situación basal (**1 ECA; n=19; DM-14.8; IC95% -28.15 a -1.45**). El análisis global de los 4 ECA mostró diferencias significativas entre ambos grupos a favor del grupo Bupropion coadyuvante (**4 ECA; n=169; DM - 6.8; IC95% [-10.79,-2.81]**) (Anexo 5, Tabla 25).

Calidad Moderada

2.3.3. Disminución del consumo o abstinencia (valorado mediante autoinforme del número de cigarrillos/día).

Cuando el objetivo del estudio fue la abstinencia de nicotina, se identificaron 3 ECA con el desenlace cambios en el número de cigarrillos consumidos al día desde el nivel basal hasta el final del tratamiento de 12 semanas^{176 172 171} y 2 ECA con el mismo desenlace medido a los 6 meses de seguimiento^{172 171} mediante auto-informes, todos en pacientes ambulatorios (**Anexo 5, Tabla 26**).

Calidad Muy Baja

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante y el grupo placebo cuando se utilizaba la medida al final del tratamiento de 12 semanas (**3 ECA; n=184; DM -10.77; IC95% -16.52 a -5.01**)^{176 172 171}. De media, los pacientes del grupo Bupropion presentaron un consumo 10.77 cigarrillos menos (disminución del consumo) en relación al grupo placebo (entre 5.01 y 16.52 menos). Al usar los valores a los 6 meses de seguimiento, estas diferencias dejaban de ser significativas (**2 ECA; n=104; DM 0.40; IC95% -5.72 a 6.53**)^{172 171} (**Anexo 5, Tabla 26**).

Calidad Moderada

Cuando el objetivo del estudio fue la Disminución del consumo, se identificaron 2 ECA con el desenlace cambios en el número de cigarrillos consumidos al día desde el nivel basal hasta el final del tratamiento de 8 semanas en pacientes hospitalizados¹⁷⁸ o de 14 semanas en pacientes ambulatorios¹⁷⁹ (**Anexo 5, Tabla 26**). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Bupropion coadyuvante y el placebo (**2 ECA; n=93; DM -2.61; IC95% -7.99 a 2.77**)

Calidad Baja

3. Calidad de la Evidencia

Un total de 9 estudios se incluyeron para responder a la pregunta PICO sobre la eficacia del Bupropion coadyuvante en la disminución de los síntomas de esquizofrenia y del consumo de nicotina en los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina. La calidad de la evidencia correspondiente a estos desenlaces osciló entre MUY BAJA Y MODERADA.

Tres de los estudios incluidos explicaban adecuadamente el método de enmascaramiento de la asignación aleatoria)^{176 172 171}. Esta información faltaba en los demás estudios^{170 175 173 178 174}, por lo que se puntuó la existencia de un riesgo de sesgo. En el estudio de Bloch y cols.¹⁷⁹ se indicaba que los pacientes fueron asignados a tratamiento según su orden de inclusión, considerándose que este método de aleatorización comportaba un riesgo de sesgo elevado.

Aunque todos los estudios tenían un diseño doble-ciego, en algunos de ellos no se indicaba claramente donde se encontraba el ciego^{175 173 178 179 174}.

Los desenlaces “Nivel de CO expirado a los 6 meses de seguimiento”^{172 171} y “Cambio en el número de cigarrillos consumidos diariamente desde el momento basal hasta el final del tratamiento”^{172 171}¹⁷³ correspondientes a la intervención Bupropion coadyuvante vs Placebo presentaban una elevada inconsistencia, con valores de I^2 del 89% y del 40% y $p < 0.05$.

Todos los estudios utilizados para contestar esta pregunta presentan una elevada imprecisión debido a la inclusión de una muestra reducida de pacientes (<300).

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Eficacia del Bupropion (coadyuvante) en la disminución de los síntomas positivos, negativos o depresivos de esquizofrenia: no es posible realizar ninguna recomendación a partir de la evidencia existente (Recomendación débil).
- Eficacia del Bupropion (coadyuvante) sobre el consumo de nicotina:
 - Sobre la abstinencia de nicotina: no es posible realizar ninguna recomendación cuando la abstinencia se mide a los 6 meses de seguimiento y la intervención es Bupropion coadyuvante vs placebo o cuando es Bupropion coadyuvante + parches transdérmicos vs placebo + parches. En cambio, **se recomienda** la administración de Bupropion coadyuvante para conseguir la abstinencia de nicotina al final del periodo de tratamiento activo, ya que este fármaco está aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina (recomendación fuerte).
 - Sobre la disminución del consumo, determinado mediante los niveles de CO en aire expirado: La administración coadyuvante de Bupropion consigue mayor disminución del consumo al final del tratamiento activo y a los 6 meses de seguimiento, tanto cuando se utiliza el valor de CO al final del estudio como cuando se utiliza el cambio en los niveles de CO respecto al valor basal. Por tanto, **se recomienda** su utilización para la disminución del consumo de nicotina en pacientes con esquizofrenia ya que este fármaco está aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina. (recomendación fuerte).
 - Disminución del consumo o Abstinencia, determinado mediante auto-informes del número de cigarrillos/día: Se recomienda el Bupropion coadyuvante para conseguir la abstinencia de nicotina tras 12 semanas de tratamiento ya que este fármaco está aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina (recomendación fuerte).
- No existe evidencia sobre la eficacia del Bupropion coadyuvante sobre variables pragmáticas, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación.

Pregunta 18

¿Es eficaz la administración de Vareniclina coadyuvante para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de nicotina?

1. Introducción

Esta pregunta PICO se ha contestado a partir de los datos importados de la revisión Cochrane “*Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia*”¹⁶⁹. En esta revisión no se incluyó ningún estudio sobre la eficacia de la Vareniclina coadyuvante en la mejoría de los síntomas de esquizofrenia ni de las variables pragmáticas y de funcionalidad.

Se han identificado 2 ECA^{180 181} sobre el efecto de la administración durante 12 semanas de Vareniclina coadyuvante en el consumo de nicotina en poblaciones ambulatorias. No existen datos en dichos estudios en relación a mejoría de la sintomatología clínica ni de variables pragmáticas. En cuanto a medidas de consumo, los desenlaces se determinaron mediante auto-informes y mediante el nivel de CO en aire expirado. En ambos estudios el comparador fue el placebo ([Anexo 5, Tabla 27](#)).

En el [Anexo 4, Tablas 5-9](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Disminución del consumo de nicotina o abstinencia (valorado mediante niveles de CO expirados y auto-informes).

Se consideraron desenlaces la abstinencia a los 6 meses de seguimiento¹⁸¹ o al final del tratamiento activo de 12 semanas^{180 181} en pacientes ambulatorios.

Calidad Muy Baja

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Vareniclina coadyuvante y el grupo Placebo cuando la abstinencia se midió al final del período de 12 semanas de tratamiento activo (**2 ECA; n=137; RR 4.74; IC95% 1.34 a 16.71**). De esta forma el grupo de pacientes tratados con Vareniclina presentaron casi 5 veces más probabilidades de disminuir el consumo de nicotina. Dichas diferencias no se encontraron cuando se analizó Vareniclina coadyuvante con placebo y se midió la abstinencia a los 6 meses de seguimiento (**1 ECA; n=128; RR 5.06; IC95% 0.67 a 38.24**) ([Anexo 5, Tabla 27](#)).

Calidad Moderada

3. Calidad de la Evidencia

El estudio de Weiner y cols.¹⁸⁰ se puntuó con un riesgo de sesgo elevado debido a que los autores no describen el proceso de enmascaramiento ni de ciego. Ambos estudios^{180 181} presentaron una importante imprecisión debido al tamaño de la muestra. La calidad de la evidencia para este desenlace es por tanto baja.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de Vareniclina coadyuvante en los síntomas de esquizofrenia, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación.
- La Vareniclina coadyuvante fue más eficaz que el placebo para el desenlace abstinencia a las 12 semanas del tratamiento activo, por lo que **recomendamos** su utilización en estos pacientes ya que este fármaco está aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina (recomendación fuerte).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración de Vareniclina coadyuvante en las variables pragmáticas, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación.

Pregunta 19

¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para la mejoría de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo general de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y policonsumo de sustancias?

1. Introducción.

La revisión de la literatura identificó tres ECA ^{157 158 138}. Las comparativas de tratamiento fueron Olanzapina vs Haloperidol en pacientes hospitalizados y ambulatorios ¹⁵⁷, Olanzapina vs Risperidona en pacientes ambulatorios ¹⁵⁸ y cinco ramas de tratamiento antipsicótico (Olanzapina vs Perfenazina vs Risperidona vs Quetiapina vs Ziprasidona) en pacientes hospitalizados y ambulatorios ¹³⁸.

Las escalas utilizadas en la evaluación de la psicopatología y mejoría clínica fueron la PANSS ^{157 158 138}, la Ham-D ¹⁵⁸ y la CGI ^{157 138}.

Como medida de consumo se utilizó el test de orina positivo, y en relación al *craving* se utilizaron auto-informes ¹⁵⁸.

Las medidas pragmáticas y funcionales, como los efectos adversos, fueron medidos con la *AIMS*, y la *SAS* ¹⁵⁸. La adherencia a través de auto-registros fue evaluada también en uno de los estudios ¹⁵⁸. La tasa de discontinuación y hospitalización fue también evaluada en otro ECA ¹³⁸.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 5-9](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Mejora de la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en las escalas PANSS y CGI).

Olanzapina vs Risperidona:

Olanzapina vs Risperidona se evaluó en un ECA realizado en 299 pacientes hospitalizados y ambulatorios con esquizofrenia ¹³⁸ y con consumo de varias sustancias durante 18 meses.

Calidad baja

En todas las escalas de mejoría clínica, se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en relación a la media de cambio de las puntuaciones de las diferentes escalas evaluadas a los 18 meses ([Anexo 5](#), [Tabla 28](#)):

- CGI-S (**1ECA; n=299; DM -0.50; IC95% [-0.52, -0.48]**). En términos absolutos, los pacientes del grupo Olanzapina presentaron de media 0.5 puntos menos de gravedad (mejoría clínica) en comparación con el grupo Risperidona (entre 0.48 y 0.52 menos).

- PANSS total (**1ECA; n=299; DM 4.53; IC95% [4.18, 4.88]**). En valores absolutos

el grupo Olanzapina presentó una media de cambio 4.53 puntos superior al del grupo Risperidona (entre 4.18 y 4.88 puntos más de cambio).

- PANSS positiva (**1ECA; n=299; DM -1.81 IC95% [-1.92, -1.70]**). En términos absolutos el grupo Olanzapina presentó 1.81 puntos menos de media de cambio en comparación con el grupo Risperidona (entre 1.7 y 1.92 puntos menos).

- PANSS negativa (**1ECA; n=299; DM -1.59 IC95% [-1.72, -1.46]**). En valores absolutos los pacientes del grupo Olanzapina presentaron de media de cambio 1.59 puntos menos que el grupo Risperidona (entre 1.46 y 1.72 puntos menos).

- PANSS general (**1ECA; n=299; DM -1.14 IC95% [-1.32, -0.96]**). En términos absolutos, el grupo Olanzapina presentó de 1.14 puntos menos de media de cambio en comparación con el grupo Risperidona (entre 0.96 y 1.32 puntos menos).

Calidad muy baja

Olanzapina vs APG (Haloperidol, Perfenazina)

Respecto a la comparación Olanzapina vs APG (Haloperidol, Perfenazina), se han publicado dos ECA, uno realizado en pacientes hospitalizados y ambulatorios con esquizofrenia y consumo de varias sustancias con 18 meses de seguimiento ¹³⁸, y otro realizado en pacientes hospitalizados con un primer episodio psicótico y un trastorno por uso de sustancias comórbido, con seguimiento durante 12 semanas ¹⁵⁷.

En todas las escalas de mejoría clínica, se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en relación a la media de cambio de las diferentes escalas evaluadas ([Anexo 5, Tabla 30](#)).

-CGI-S (**1ECA; n=266; DM -0.43 IC95%[-0.47,-0.41]**). En valores absolutos el grupo Olanzapina presentó de media de cambio 0.43 puntos menos que el grupo que recibió APG (entre 0.41 y 0.47 puntos menos).

-PANSS positiva (**1ECA; n=266; DM -1.91 IC95% [-2.03,-1.79]**). En valores absolutos el grupo Olanzapina presentó 1.91 puntos menos que el grupo que recibió APG (entre 1.79 y 2.03 puntos menos).

-PANSS negativa (**1ECA; n=266; DM -1.67; IC95% [-1.8,-1.54]**). En valores absolutos, el grupo Olanzapina presentó 1.67 puntos menos que el grupo que recibió APG (entre 1.54 y 1.8 puntos menos).

-PANSS general (**1ECA; n=266; DM -1.55 IC95%[-1.74,-1.36]**). En valores absolutos, el grupo Olanzapina presentó 1.55 puntos menos que el grupo que recibió APG (entre 1.36 y 1.74 puntos menos).

-PANSS total (**2ECA; n= 340; DM 1.57 IC95%[1.38,1.76]**). En términos absolutos

el grupo Olanzapina presentó de media de cambio 1.57 puntos más que el grupo que recibió APG (entre 1.38 y 1.76 puntos más).

ASG (Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona) vs APG (Haloperidol, Perfenazina)

Respecto a la comparación ASG y APG en general, un único ECA realizado en pacientes hospitalizados y ambulatorios con esquizofrenia y consumo de varias sustancias evaluó un total de 299 pacientes a 18 meses ¹³⁸.

En todas las escalas de mejoría clínica, se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en relación a la media de cambio de las diferentes escalas evaluadas a los 18 meses (Anexo 5, Tabla 31).

-CGI-S (**1ECA; n=1015; DM -0.10 IC95% [-0.11, -0.09]**). En términos absolutos los ASG presentan de media de cambio 0.10 puntos menos en comparación con el grupo APG (entre 0.09 y 0.11 puntos menos).

-PANSS total (**1ECA; n=1015; DM 1.57 IC95% [1.38, 1.76]**). En valores absolutos en grupo ASG presentó de media de cambio 1.57 puntos más que el grupo de APG (entre 1.38 y 1.76 puntos más).

-PANSS positiva (**1ECA; n=1015; DM -0.51 IC95% [-0.58,-0.45]**). En valores absolutos el grupo de ASG presentó de media 0.51 puntos menos en comparación con el grupo APG (entre 0.45 y 0.58 puntos menos).

-PANSS negativa (**1ECA; n=1015; DM -0.58 IC95% [-0.65, -0.52]**). En términos absolutos, los pacientes en tratamiento con ASG presentaron 0.58 puntos menos de media de cambio en comparación con los APG (entre 0.52 y 0.65 puntos menos).

-PANSS general (**1ECA; n=1015; DM -0.31 IC95% [-0.41,-0.21]**). En términos generales el grupo ASG presentó 0.31 puntos menos de cambio en relación al grupo APG (entre 0.21 y 0.41 puntos menos).

2.2. Mejoría de la sintomatología depresiva (valorada mediante la disminución en la puntuación de la escala Ham-D).

Olanzapina vs Risperidona

Se ha publicado un ECA en el que se valoró durante 14 semanas la eficacia de la Olanzapina en comparación con la Risperidona en una muestra de 28 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo con un consumo de varias sustancias ¹⁵⁸, no llegándose a encontrar diferencias entre grupos en relación a los valores medios de cambio de la Ham-D (**1 ECA; n=28; DM 0.11; IC95% [-0.49, 0.71]**) (Anexo 5, Tabla 28).

Calidad baja

2.3. Mejoría de la tasa de respuesta al tratamiento para la sintomatología psicótica (valorada mediante la disminución en la PANSS y CGI: PANSS con P1, P2, P3, P5, P6 no superior a >3 + disminución > 30% PANSS total + CGI < 4)

Olanzapina vs Haloperidol

En la literatura hay un ECA con un total de 262 pacientes hospitalizados afectados de un PEP (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme) y policonsumo de sustancias ¹⁵⁷.

En lo que respecta a la mejoría clínica mediante la tasa de respuesta al tratamiento (PANSS: P1, P2, P3, P5, P6 no puntuados como >3 + reducción > 30% en la puntuación total de la PANSS + CGI < 4), no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento a las 12 semanas (**1ECA; n=262; OR 0.64 IC95% [0.26, 1.61]**) (Anexo 5, Tabla 30).

Calidad muy baja

2.4. Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad (valorada por la presencia de efectos secundarios mediante escalas clínicas: SAS y AIMS).

Olanzapina vs Risperidona

Se ha identificado un ECA en el que se valoró durante 14 semanas la eficacia de la Olanzapina en comparación con la Risperidona en una muestra de 28 pacientes ambulatorios afectados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y un consumo de varias sustancias ¹⁵⁸.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la SAS al final del tratamiento (**1ECA; n=28; DM 0.08 IC95% [-0.34,0.50]**) o de la AIMS (**1ECA; n=28; OR 5.2 IC95% [0.5,54.05]**) (Anexo 5, Tabla 29).

Calidad muy baja

2.5. Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad (valorada a través del cumplimiento terapéutico, la discontinuación y el número de ingresos hospitalarios).

Olanzapina vs Risperidona

Se identificaron dos ECA valorando la eficacia de la Olanzapina en comparación con la Risperidona en pacientes hospitalizados y ambulatorios¹³⁸.

Calidad de muy baja a baja

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el cumplimiento terapéutico auto-informado al final del tratamiento de 18 semanas (**1ECA; n=28; DEM -0.31 IC95% [-1.88, 1.26]**). En la discontinuación del tratamiento por cualquier motivo, no se hallaron tampoco diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (**2ECA; n=327; OR 0.68 IC95% [0.41, 1.13]**). Respecto a la tasa de ingresos hospitalarios, tampoco hubo diferencias entre los grupos de tratamiento a las 18 semanas de tratamiento (**1ECA; n=28; RR 1.00 IC 95% [0.07, 14.45]**) ([Anexo 5, Tabla 29](#)).

Olanzapina vs Perfenazina

Respecto a la comparación ASG vs Perfenazina, un ECA realizado en pacientes con esquizofrenia de características crónicas y policonsumo de sustancias evaluó un total de 266 pacientes hospitalizados y ambulatorios a los 18 meses¹³⁸.

En relación a la discontinuación del tratamiento por cualquier motivo, no se hallaron diferencias significativas entre ambos tratamientos (**1ECA; n=266; OR 0.95 IC95% [0.54, 1.64]**) ([Anexo 5, Tabla 30](#)).

ASG (Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona) vs Perfenazina

Respecto a la comparación ASG vs Perfenazina, un ECA realizado en pacientes con esquizofrenia y policonsumo de sustancias evaluó un total de 266 pacientes hospitalizados y ambulatorios durante 18 meses¹³⁸.

No se hallaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en la discontinuación del tratamiento por cualquier motivo (**1ECA; n=1015; OR 1.26 IC95% [0.94, 1.7]**) ([Anexo 5, Tabla 31](#)).

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyeron tres ECA en los que se comparaban diferentes antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia y un consumo de varias sustancias^{158 138 157}.

La calidad de la evidencia del tratamiento con **antipsicóticos** para la mejoría de los **síntomas psicóticos**, el **consumo de sustancias** y **medidas pragmáticas** fue de MUY BAJA, principalmente por el riesgo de sesgo de selección, asignación y aleatorización, la imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de la muestra en alguno de ellos y el posible sesgo de publicación.

4. Recomendaciones (Algoritmo 2)

- Se recomienda el uso de ASG por encima de APG para la mejoría de los síntomas psicóticos en pacientes con Esquizofrenia y policonsumo de sustancias. Asimismo, dentro de los ASG, el uso de Olanzapina se recomendaría por encima del de Risperidona en estos pacientes (recomendación débil).
- Dado que no existe evidencia sobre la eficacia del uso de antipsicóticos sobre la disminución del policonsumo de sustancias ni sobre la mejoría en las variables pragmáticas en pacientes con un policonsumo de sustancias comórbido, no es posible realizar ninguna recomendación hasta que no se disponga de evidencia clara sobre su beneficio en estos pacientes.

Pregunta 20

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias?

1.Introducción

Se ha identificado un metaanálisis de estudios ECA ¹⁸² que evalúa las intervenciones psicosociales en personas con consumo de sustancias y trastorno mental severo.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas psicóticos, se comparó tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de 2 ECA) y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 8 ECA). En el tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó la presencia de síntomas de esquizofrenia con la PANSS a los 12 meses. En la comparación de tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluaron a los 3 meses con la Insight Scale y en la comparación entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluaron con los síntomas positivos y los síntomas negativos con la PANSS a los 6 meses.

En lo que respecta a la disminución del consumo de sustancias, las intervenciones evaluadas fueron tratamiento integrado versus tratamiento usual (resultados procedentes de 4 ECA), tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de 2 ECA), entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 8 ECA) y manejo de contingencias versus tratamiento estándar (resultados procedentes de dos ECA). En el tratamiento integrado versus tratamiento usual se evaluó el consumo de alcohol en los últimos 36 meses, el consumo de otras sustancias en los últimos 36 meses y se utilizó la escala SATS (Substance Abuse Treatment Scale). En el tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el consumo de cannabis en los últimos 30 días y seis meses y se utilizó el OTI (Opiate Treatment Index) para evaluar el consumo de distintas sustancias a los meses. En la comparación tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluó el consumo de cannabis en el último mes durante seis meses. En entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el abuso/dependencia de alcohol y de cannabis durante un año y el no mantenimiento de la abstinencia al alcohol durante seis meses. Y en la comparación manejo de contingencias versus tratamiento estándar se evaluó el consumo de psicoestimulantes mediante controles de orina durante seis meses.

Se evaluaron diferentes variables pragmáticas: número de hospitalizaciones y funcionamiento general. Se comparó el tratamiento integrado versus el tratamiento usual (resultados procedentes de cuatro ECA), tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual

(resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de dos ECA), entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 8 ECA). En la comparación tratamiento integrado versus tratamiento usual se evaluó el número de hospitalizaciones durante 36 meses y el funcionamiento general mediante la escala GAF (Global Assessment of Functioning) durante 36 meses. En tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual el funcionamiento general mediante la escala GAF durante 6 meses. En el tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluó el funcionamiento con la SOFAS (The Social and Occupational Functioning Scale) a los 6 meses. Y en la comparación entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el funcionamiento con la escala GAF a los 12 meses y con la SOFA a los 12 meses.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología psicótica mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (PANSS, Insight Scale)

Tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al.¹⁸² recoge resultados de un total de 274 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución de los síntomas psicóticos (n= 274; SMD 2.52; IC 95%: -0.68 a 5.72) ([Anexo 5](#), [Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

Tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual:

Respecto a la comparación tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual, el metaanálisis de Hunt et al.¹⁸² recoge resultados de un total de 105 pacientes. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en relación a la mejora de síntomas psicóticos (n= 105; SMD 0.52; IC 95%: -0.78 a 1.82) ([Anexo 5](#), [Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al.¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes. No mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en relación a la mejora de síntomas psicóticos (evaluación de síntomas positivos: n= 62; SMD -0.1; IC 95%: -2.58 a 2.38) (evaluación de síntomas negativos: n= 62; SMD 0; IC 95%: -1.8 a 1.8) ([Anexo 5](#), [Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

2.2. Mejora del consumo de sustancias

Tratamiento integrado vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 143 pacientes en los que se evalúa el consumo de alcohol a los 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de alcohol (n= 143; RR 1.15; IC 95%: 0.84 a 1.56) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 83 pacientes en los que se evalúa el consumo de sustancias a los 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de sustancias (n= 83; RR 0.89; IC 95%: 0.63 a 1.25) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 203 pacientes en los que se evalúa el uso de sustancias con la SATS a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de sustancias con la SATS (n= 203; SMD 0.07; IC 95%: -0.28 a 0.42) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 119 pacientes en los que se evalúa el consumo de distintas sustancias en el último mes con el OTI. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de sustancias (n= 109; SMD 0.19; IC 95%: -0.22 a 0.6) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 42 pacientes en los que se evalúa el consumo de cannabis en el último mes a los 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de cannabis (n= 42; SMD -0.3; IC 95%: -2.84 a 2.24) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual:

Respecto a la comparación tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual, el metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 47 pacientes en los que se evalúa el consumo de cannabis en el último mes a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de cannabis (n= 47; RR 1.3; IC 95%: 0.79 a 2.15) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 52 pacientes en los que se evalúa el abuso/dependencia del alcohol durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n= 52; RR 1.35; IC 95%: 0.62 a 2.92) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes en los que se evalúa el abuso/dependencia del cannabis durante 12 meses. No mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (n= 62; RR 0.77; IC 95%: 0.49 a 1.21) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 28 pacientes en los que se evalúa la no abstinencia al alcohol durante 6 meses. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, el porcentaje que no mantuvo la abstinencia a los 6 meses en el grupo experimental fue del 42% mientras que el 92% del grupo control no la mantuvo (n= 28; RR 0.36; IC 95%: 0.17 a 0.75) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Manejo de contingencias vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 176 pacientes en los que se evalúa el consumo de estimulantes a través de análisis de orina. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a las 12 semanas (10% de consumos en el grupo experimental frente a un 25% en el grupo control) pero no a los 6 meses (n= 176; RR 0.83; IC 95%: 0.65 a 1.06) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la variable número de hospitalizaciones.

Tratamientos integrados vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 198 pacientes en los que se evalúa el número de hospitalizaciones que han tenido durante 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=198; RR 0.88; IC 95%:0.64 a 1.19) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: Funcionamiento evaluado mediante la escala GAF.

Tratamientos integrados vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 170 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n=170;MD 0.4; IC 95%:- 2.47 a 3.27) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 445 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n= 445;MD 1.24; IC 95%:-1.86 a 4.34) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. ¹⁸² recoge resultados de un total de 54 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=54;MD 2.3; IC 95%:-1.3 a 5.9) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

2.5. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: Funcionamiento social y ocupacional evaluado mediante la escala SOFA.

Tratamiento cognitivo conductual vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al.¹⁸² recoge resultados de un total de 47 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala SOFA durante 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=47;MD -4.7; IC 95%:-14.52 a 15.12) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al.¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala SOFA durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=62;MD 2.7; IC 95%:-1.08 a 6.48) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MUY BAJA en el caso de la evaluación de la mejoría de los síntomas psicóticos, BAJA en 6 de los resultados de la mejora de consumo de sustancias y MUY BAJA en 4 resultados. En el caso de las variables pragmáticas en dos resultados la calidad fue BAJA y en cuatro MUY BAJA¹⁸².

Las principales causas para puntuar negativamente esta evidencia fueron: en algunos casos únicamente se contaba con un estudio por lo que no se podían establecer comparaciones, los participantes en los estudios podían ser dependientes de más de una sustancia, en algunos de los casos los participantes y/o los profesionales no eran ciegos, el tamaño de la muestra en ocasiones era pequeño y en algunos estudios se utilizó como criterio de exclusión ser dependiente de sustancias.

4. Recomendaciones (Algoritmo 7)

- En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en la mejoría de la sintomatología psicótica, aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

-
- En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en la mejoría del consumo de sustancias en la mayoría de los estudios analizados, aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia BAJA o MUY BAJA de dichos estudios. Únicamente se encontraron diferencias significativas señalando mejores resultados de abstinencia en el consumo de alcohol a los 6 meses con la intervención de entrevista motivacional (calidad MUY BAJA) y mejores resultados de abstinencia en estimulantes a las 12 semanas con la intervención de manejo de contingencias (calidad BAJA). Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes. (recomendación débil).
 - En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en lo que respecta a la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad (número de hospitalizaciones, escala GAF y escala SOFA), aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia BAJA o MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

6

**Tratamiento farmacológico y psicológico de
los pacientes adultos con un Trastorno de
Ansiedad y un Trastorno por Uso de
Sustancias**

6.A. INTRODUCCION

¿Los pacientes con un Trastorno de Ansiedad consumen sustancias?

Los pacientes con trastornos de ansiedad son muy vulnerables a padecer trastornos por abuso de sustancias. En el estudio ECA (Epidemiologic Catchment Area) ³, los trastornos de ansiedad tenían una prevalencia vital del 14,6%, y el 23,7% de ellos tenía al menos un diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias, lo que significa una "odds ratio" (OR) de 1,7. El 12,6% de los pacientes con algún tipo de fobia tenía al menos un diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias (OR 1,6), el 35,8% de los pacientes con trastorno de pánico tenían al menos un diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias (OR 2,9) y el 32,8% de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo tenían al menos un diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias (OR 2,5) ³.

En el estudio NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) ¹⁸³, los trastornos de ansiedad tenían una prevalencia de 12 meses del 11,08% (0,56% trastorno de pánico con agorafobia; 1,58% trastorno de pánico sin agorafobia; 2,76% fobia social; 7,14% fobia específica; y el 2,07% trastorno de ansiedad generalizada). Las probabilidades a los 12 meses de tener al menos un diagnóstico de trastorno por uso de sustancias (TUS) según el DSM-IV eran las siguientes: 3,1 (2,1 – 4,6) para el trastorno de pánico con agorafobia, 2,1 (1,6 – 2,6) para el trastorno de pánico sin agorafobia, 1,9 (1,5 – 2,4) para la fobia social, 1,6 (1,4 – 1,9) para la fobia específica y 2,3 (1,9 – 2,9) para el trastorno de ansiedad generalizada. Al considerar la prevalencia del trastorno por consumo de sustancias entre los encuestados con trastornos de ansiedad que buscaban tratamiento, se encontraron las siguientes probabilidades: 16,51 para cualquier trastorno de ansiedad; 21,89 para el trastorno de pánico con agorafobia; 15,38 para el trastorno de pánico sin agorafobia; 21,32 para la fobia social; 16,03 para la fobia específica y 15,92 para el trastorno de ansiedad generalizada ¹⁸³. Los usuarios de nicotina, 1,96 (1,8-2,2), alcohol, 1,98 (1,7-2,3) y cannabis, 2,3 (1,7-3,1) con un trastorno comórbido de ansiedad tenían mayor riesgo de convertirse en dependientes ¹⁸⁴.

Los datos de estas dos encuestas realizadas concienzudamente y llevadas a cabo en población general indican una abrumadora asociación positiva entre la ansiedad y los TUS, sobre todo en personas que buscan tratamiento, lo cual sugiere que esta asociación es una condición severa y discapacitante que incrementa la motivación para buscar tratamiento.

¿Cuáles son las razones del elevado consumo de sustancias en pacientes con un T. Ansiedad?

A día de hoy, todavía no se conoce con precisión la naturaleza casual de esta relación, y se requiere más investigación. En un estudio de población general europea con una muestra de 7076 individuos, Marquenie et al. ¹⁸⁵ estudiaron la comorbilidad de la dependencia del alcohol y los trastornos de ansiedad, tanto prospectiva- como retrospectivamente. Encontraron que los trastornos de ansiedad precedían a la dependencia del alcohol, que la historia familiar no explicaba la comorbilidad entre dependencia del alcohol y los trastornos de ansiedad, y que para las mujeres, los traumas en la

infancia eran parcialmente responsables de la asociación entre dependencia del alcohol y los trastornos de ansiedad. Concluyeron que los datos de su estudio eran incompatibles con la idea de que la comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y la dependencia del alcohol era una entidad psicopatológica en sí. Así, los datos de este estudio sugieren que la dependencia del alcohol es una consecuencia de los trastornos de ansiedad, pero eso no descarta totalmente la otra posibilidad, de que el abuso crónico del alcohol aumente la posibilidad de desarrollar un trastorno de ansiedad; y lo que es más importante: estos estudios con población general no pueden explicar la patogénesis de esta comorbilidad.

Necesidad de la Guía ¿Cuál es el abordaje terapéutico de los pacientes con un T. Ansiedad y un consumo de sustancias?

Teniendo en cuenta la frecuente asociación entre ansiedad y los TUS y sabiendo que es necesario el diagnóstico temprano y el tratamiento de ambas condiciones para mejorar los resultados, es una prioridad clínica el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad en los consumidores de sustancias que buscan tratamiento en centros de abuso de sustancias y viceversa; se debe animar al personal de la salud mental a detectar y tratar el abuso de sustancias comórbido en pacientes con ansiedad que buscan tratamiento.

Para tratar a pacientes con ansiedad y el abuso de sustancias concomitante, la práctica y experiencia clínica general defiende el uso de los tratamientos que han demostrado ser útiles en el tratamiento de cada condición por separado. Así que, por ejemplo, parece razonable tratar los síntomas de ansiedad de estos pacientes con un ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), evitando las Benzodicepinas debido a su elevado riesgo de abuso en esta población, favoreciendo el uso de fármacos anticonvulsivos. Las siguientes ideas también son populares: El tratamiento tiene que ser simultáneo; o que la dosis de medicación no debe ser diferente de la de un escenario clínico donde se trata la ansiedad o el TUS sin comorbilidad.

¿Pero qué evidencia científica real tenemos hoy en día para refrendar estas recomendaciones clínicas? Esta es una pieza vital de información que los clínicos necesitan saber para poder tratar e informar adecuadamente a pacientes y familiares sobre los tratamientos que se dan para ellos y para sus seres queridos. Cuando no hay mucha evidencia para el uso de un tratamiento particular para los pacientes con estas condiciones concomitantes, los médicos tienen que considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de un tratamiento en particular para el paciente específico que deben tratar.

Todo esto sugiere claramente que esta asociación debe ser abordada por los servicios de drogas y alcohol y los servicios de salud mental. La plantilla sanitaria de estos servicios debe estar plenamente preparada para evaluar y tratar a estos pacientes. Los datos de la investigación basada en la evidencia de los tratamientos deben ser transferidos a estos profesionales.

Se han encontrado datos útiles para esta guía para los siguientes escenarios clínicos:

Tratamientos psicofarmacológicos para el Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT) con TUS

El TEPT es un trastorno psiquiátrico incapacitante que puede ocurrir después de experimentar un acontecimiento traumático. Se ha descrito una comorbilidad significativa entre el TEPT y los TUS en muestras clínicas y en población general ¹⁸⁶. Se requiere un tratamiento eficaz para esta comorbilidad, pero los tratamientos basados en la evidencia no han sido completamente probados, incluso los que presentan buena evidencia para el TEPT y los TUS cuando aparecen solos ¹⁸⁷.

Tratamientos psicofarmacológicos para la Ansiedad Social con TUS

La Ansiedad Social es un miedo excesivo o irracional al escrutinio en situaciones sociales. El TUS con frecuencia se produce junto con la Ansiedad Social. En muestras clínicas, los pacientes con TUS tienen una prevalencia del 15-20% de Ansiedad Social, y los pacientes con Ansiedad Social tienen una prevalencia del 19-28% de TUS ¹⁸⁸. Se requiere un tratamiento eficaz para esta comorbilidad, pero los tratamientos basados en la evidencia no han sido completamente probados, incluso los que presentan buena evidencia para la Ansiedad Social y los TUS cuando aparecen solos.

Tratamientos psicofarmacológicos para los Trastornos de Ansiedad no especificados con TUS

Los trastornos internalizantes como la ansiedad co-ocurren con TUS y esta comorbilidad duplica el riesgo de recaída del alcohol en los meses siguientes al tratamiento ¹⁸⁹. Se requiere un tratamiento eficaz para esta comorbilidad, pero los tratamientos basados en la evidencia no han sido completamente probados, los incluso los que presentan buena evidencia para lo trastornos internalizantes y los TUS cuando aparecen solos.

6.B. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 21

¿Son efectivos los ISRS para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y Trastorno por Uso de Alcohol? ¿Y son efectivos los ISRS para disminuir el uso del alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

1.Introducción

Se encontraron cuatro publicaciones que mencionan los ISRS:

- Labbate et al. ¹⁹⁰: 12 semanas, ECA (ensayos clínicos aleatorizados) con 93 pacientes. Sertralina y Terapia Cognitivo Conductual (TCC) versus placebo y TCC. No hay datos disponibles de este estudio para ninguno de los resultados. No informan de efectos secundarios.
- Brady et al. ¹⁹¹: 12 semanas, ECA con 94 pacientes. Sertralina y TCC versus placebo y TCC. Los datos de este estudio proporcionan información para las siguientes variables de resultados: Número medio de bebidas consumidas por día, Número de bebidas consumidas por día de consumo y Número de días de consumo excesivo. No informa de efectos secundarios. Mismo estudio que Labbate et al. ¹⁹⁰.
- Back et al. ¹⁹²: 12 semanas, ECA con 94 pacientes. Sertralina y TCC versus placebo y TCC. No hay datos disponibles de este estudio para ninguno de los resultados. No informan de efectos secundarios. Mismo estudio que Labbate et al. ¹⁹⁰.
- Petrakis et al. ¹⁹³: 12 semanas, ECA con 94 pacientes. Paroxetina y Manejo Clínico/ Terapia para Mejorar la Adherencia vs Desipramina y Manejo Clínico/ Terapia para mejorar la Adherencia. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: *Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS)* puntuación Total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación y CAPS Hiperactivación. El 26% de los pacientes en el grupo de Desipramina no pudo ser ajustado a la dosis máxima de 200 mg por día, dos pacientes reportaron mareos y uno taquicardia. En el grupo de Paroxetina, el 21% de los pacientes no pudo ser ajustado a la dosis máxima de 40 mg por día, un paciente informó de una convulsión.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1 CAPS puntuaciónTotal

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹³ la media del CAPS puntuaciónTotal en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 3,82 veces más alta (**95% IC: 1,54 a 6,09**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5, Tabla 37](#)).

Calidad moderada

2.2 CAPS Re-experiencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹³ la media de la CAPS re-experiencia en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 0,94 veces más alta (**95% IC: 0,11 a 1,77**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5, Tabla 37](#)).

Calidad moderada

2.3 CAPS Evitación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹³ la media de la CAPS evitación en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 1,6 veces más alta (**95% IC: 0,59 a 2,6**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5, Tabla 37](#)).

Calidad moderada

2.4 CAPS Hiper-activación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹³ la media de la CAPS Hiper-activación en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 3,82 veces más alta (**95% IC: 1,54 a 6,09**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5, Tabla 37](#)).

Calidad moderada

2.5 Número medio de bebidas consumidas por día

En el estudio Brady et al.¹⁹¹ la media de bebidas consumidas por día en el grupo ISRS (Sertralina) fue 0,6 veces más alta (**95% IC: -0,38 a 1,58**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 38](#)).

Calidad moderada

2.6 Número de bebidas consumidas por día de consumo

En el estudio Brady et al.¹⁹¹ el número medio de bebidas consumidas por día de consumo en el grupo ISRS (Sertralina) era 0.5 veces más alto (**95% IC: -2,42 a 3,42**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 38](#)).

Calidad moderada

2.7 Número de días de consumo excesivos

En el estudio Brady et al.¹⁹¹ el número de días de consumo excesivo en el grupo ISRS (Sertralina) era 1.5 veces más alto (**95% IC: -0,53 a 2,47**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 38](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

4. Recomendaciones (Algoritmo 3)

- No podemos recomendar los ISRS frente al Placebo o frente a la Desipramina para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y TUA (recomendación débil).
- No podemos recomendar los ISRS (Sertralina) frente al Placebo para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y TUA (recomendación débil).

Pregunta 22

¿Es efectiva la Desipramina para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol? ¿Y es efectiva la Desipramina para disminuir el uso del alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontró una publicación con Desipramina:

- Petrakis et al. ¹⁹³: 12 semanas, ECA con 94 pacientes. Paroxetina y Manejo Clínico/ Terapia para Mejorar la Adherencia versus Desipramina y Manejo Clínico/ Terapia para Mejorar la Adherencia. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: CAPS puntuación total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación y CAPS Hiper-activación . El 26% de los pacientes en el grupo de Desipramina no pudo ser ajustado a la dosis máxima de 200 mg por día, dos pacientes reportaron mareos y uno taquicardia. En el grupo de Paroxetina, el 21% de los pacientes no pudo ser ajustado a la dosis máxima de 40 mg por día, un paciente informó de una convulsión.

El balance coste-efectividad no se evaluó en este estudio.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 CAPS puntuación Total

En el estudio de Petrakis et al. ¹⁹³: la media de la puntuación CAPS Total en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 3,82 veces más alta (**95% IC: 1,54 a 6,09**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5](#), [Tabla 39](#)).

Calidad moderada

2.2 CAPS Re-experiencia

En el estudio de Petrakis et al. ¹⁹³: la media de la CAPS re-experiencia en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 0,94 veces más alta (**95% IC: 0,11 a 1,77**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5](#), [Tabla 39](#)).

Calidad moderada

2.3. CAPS Evitación

En el estudio de Petrakis et al. ¹⁹³: la media de la CAPS evitación en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 1,6 veces más alta (**95% IC: 0,59 a 2,6**) que en el grupo de la Desipramina ([Anexo 5](#), [Tabla 39](#)).

Calidad moderada

2.4 CAPS Hiper-activación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹³: la media de la CAPS Hiper-activación en el grupo ISRS (Paroxetina) fue 3,82 veces más alta (95% IC: 1,54 a 6,09) que en el grupo de la Desipramina (Anexo 5, Tabla 39).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

No hay datos de resultado disponibles en los estudios para la evaluación de la eficacia de la Desipramina para disminuir el consumo de alcohol en pacientes con PTSD y un trastorno por Uso de Alcohol.

4. Recomendaciones (Algoritmo 3)

- Podemos recomendar la Desipramina frente a los ISRS (Paroxetina) para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y un trastorno por Uso de Alcohol (recomendación débil).
- No podemos recomendar la Desipramina frente a los ISRS (Paroxetina) para la reducción del uso de alcohol en pacientes con TEPT y un trastorno por Uso de Alcohol (recomendación débil).

Pregunta 23

¿Es efectiva la Naltrexona para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol? ¿Y es efectiva la Naltrexona para disminuir el uso del alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontraron tres publicaciones con Naltrexona:

- Petrakis et al. ¹⁹⁴: 12 semanas, ECA con 93 pacientes. Naltrexona versus placebo y Disulfiram versus placebo. Todos los pacientes recibieron Manejo Clínico / Terapia para Mejorar la Adherencia. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados : CAPS puntuación Total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación, CAPS Hiper-activación, Máximo de días consecutivos de abstinencia, Porcentaje de días de abstinencia, Porcentaje de días de consumo excesivo, Abstinencia durante todo el período del estudio, puntuaciones totales *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS) y puntuaciones de la Gamma Glutamyl Transpeptidasa (GGT). Los pacientes TEPT informaron de más efectos secundarios gastrointestinales, neurológicos y emocionales. Los pacientes TEPT tratados con Naltrexona y Disulfiram informaron de más efectos secundarios cardiacos y sexuales. Dos eventos adversos graves ocurrieron durante la toma de los medicamentos: una hospitalización debida a una reacción al Disulfiram en el grupo de Disulfiram y Naltrexona y una hospitalización psiquiátrica en el grupo de Disulfiram y placebo.

- Petrakis et al. ¹⁹³: 12 semanas, ECA con 88 pacientes. Naltrexona versus placebo. Todos los pacientes recibieron Manejo Clínico / Terapia para Mejorar la Adherencia. Se ofrecen los datos de este estudio para los siguientes resultados: CAPS puntuación Total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación y CAPS Hiper-activación. Ningún efecto secundario informado.

- Foa et al. ¹⁹⁵: 24 semanas, ECA con 165 pacientes. Naltrexona versus placebo y Terapia de Exposición Prolongada versus no Terapia de Exposición Prolongada. Todos los pacientes recibieron asesoramiento de apoyo. No hay datos disponibles para ninguno de los resultados. Ningún efecto secundario informado.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. CAPS puntuación Total

En los estudios de Petrakis et al. ¹⁹⁴ ¹⁹³ la media de la puntuación CAPS Total en el grupo de Naltrexona fue 6,3 veces más baja (**95% IC: 8,51 a 4,1**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 40](#)).

Calidad moderada

2.2. CAPS Re-experiencia

En los estudios de Petrakis et al.^{194 193} la media de CAPS Re-experiencia en el grupo de Naltrexona fue 0,86 veces más baja (**95% IC: 1,67 a 0,05**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 40](#)).

Calidad moderada

2.3. CAPS Evitación

En los estudios de Petrakis et al.^{194 193} la media de la CAPS evitación en el grupo de Naltrexona fue 6,3 veces más baja (**95% IC: 8,51 a 4,1**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 40](#)).

Calidad moderada

2.4. Hiper-activación TEPT

En los estudios de Petrakis et al.^{194 193} la media de la CAPS Hiper-activación en el grupo de Naltrexona fue 2,39 veces más baja (**95% IC: 3,13 a 1,66**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 40](#)).

Calidad moderada

2.5. Máximo nº de de días consecutivos de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del máximo nº de de días consecutivos de abstinencia en el grupo de Naltrexona era 19 veces más alta (**95% IC: -1,52 a 39,52**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 40](#)).

Calidad moderada

2.6. Porcentaje de días de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje de días de abstinencia en el grupo de Naltrexona era 4,4 veces más alta (**95% IC: -7,37 a 16,17**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 41](#)).

Calidad moderada

2.7. Porcentaje de días de consumo excesivo

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje de días de consumo excesivo en el grupo de Naltrexona era 4,2 veces más baja (**95% IC: -15,31 a 6,91**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 41](#)).

Calidad moderada

2.8. Abstinencia durante todo el periodo del estudio

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la abstinencia media durante todo el período del estudio en el grupo de Naltrexona era 6 más alto (**95% IC: -32,92 a 44,92**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 41](#)).

Calidad moderada

2.9. Puntuaciones totales OCDS

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del OCDS Total en el grupo de Naltrexona fue 1,3 veces más baja (**95% IC: -8,26 a 5,6**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 41](#)).

Calidad moderada

2.10. Puntuaciones GGT

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de las puntuaciones GGT en el grupo de Naltrexona fue 3,5 veces más alta (**95% IC: -90,1 a 97,1**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 41](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 3](#))

- Podemos recomendar la Naltrexona frente al placebo para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No podemos recomendar la Naltrexona frente al placebo para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 24

¿Es efectiva el Disulfiram para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol? ¿Y es eficaz el Disulfiram para disminuir el uso del alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontró una publicación con Disulfiram:

- Petrakis et al.¹⁹⁴: 12 semanas, ECA con 93 pacientes. Naltrexona versus placebo y Disulfiram versus placebo. Todos los pacientes recibieron Manejo Clínico / Terapia para Mejorar la Adherencia. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: CAPS puntuación Total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación, CAPS Hiper-activación, Máximo de días consecutivos de abstinencia, Porcentaje de días de abstinencia, Porcentaje de días de consumo excesivo, Abstinencia durante todo el período del estudio, puntuaciones totales OCDS y puntuaciones de la GGT. Los pacientes TEPT informaron de más efectos secundarios gastrointestinales, neurológicos y emocionales. Los pacientes TEPT tratados con Naltrexona y Disulfiram informaron de más efectos secundarios cardíacos y sexuales. Dos eventos adversos graves ocurrieron durante la toma de los medicamentos: una hospitalización debida a una reacción al Disulfiram en el grupo de Disulfiram y Naltrexona y una hospitalización psiquiátrica en el grupo de Disulfiram y placebo.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. CAPS puntuación Total

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la puntuación CAPS Total en el grupo de Disulfiram fue 2,65 veces más alta (**95% IC: -10,17 a 15,47**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 42](#)).

Calidad moderada

2.2. CAPS Re-experiencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS Re-experiencia en el grupo de Disulfiram fue 2,35 veces más alta (**95% IC: -2,13 a 6,93**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 42](#)).

Calidad moderada

2.3. CAPS Evitación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS Evitación en el grupo de Disulfiram fue 1,69 veces más alta (**95% IC: -4,27 a 7,64**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 42](#)).

Calidad moderada

2.4. CAPS Hiper-activación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS Hiper-activación en el grupo de Disulfiram fue 0,08 veces más baja (**95% IC: -5,94 a 5,78**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 42](#)).

Calidad moderada

2.5. Máximo de días consecutivos de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del máximo nº de días consecutivos de abstinencia en el grupo de Disulfiram era 26 más alto (**95% IC: -6,05 a 45,95**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 43](#)).

Calidad moderada

2.6. Porcentaje de días de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje días de abstinencia en el grupo de Disulfiram era 8 veces más alta (**95% IC: -1,2 a 27,2**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 43](#)).

Calidad moderada

2.7. Porcentaje de días de consumo excesivo

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje días de consumo excesivo en el grupo de Disulfiram era 7,4 veces más baja (**95% IC: -17,5 a 2,7**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 43](#)).

Calidad moderada

2.8. Abstinencia durante todo el periodo del estudio

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la abstinencia durante todo el período del estudio en el grupo de Disulfiram era 11 veces más alta (**95% IC: -32,92 a 54,93**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 43](#)).

Calidad moderada

2.9. Puntuaciones totales OCDS

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de las puntuaciones totales OCDS en el grupo de Disulfiram fue 3,8 veces más baja (**95% IC: -10,31 a 2,71**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 43](#)).

Calidad moderada

2.10. Puntuaciones GGT

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de las puntuaciones GGT en el grupo de Disulfiram fue 24,5 veces más alta (95% IC: -8,02 a 57,02) que en el grupo placebo (Anexo 5, Tabla 43).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

4. Recomendaciones (Algoritmo 3)

- No podemos recomendar el Disulfiram frente al placebo para la reducción de síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No podemos recomendar el Disulfiram frente al placebo para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 25

¿Es eficaz Naltrexona + Disulfiram para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol? ¿Y es eficaz Naltrexona + Disulfiram para disminuir el uso del alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontró una publicación con Naltrexona + Disulfiram:

- Petrakis et al.¹⁹⁴: ECA de 12 semanas con 93 pacientes. Naltrexona versus placebo y Disulfiram versus placebo. Todos los pacientes recibieron Manejo Clínico / Terapia para Mejorar la Adherencia. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: CAPS puntuación Total, CAPS Re-experiencia, CAPS Evitación, CAPS Hiper-activación, Máximo de días consecutivos de abstinencia, Porcentaje de días de abstinencia, Porcentaje de días de consumo excesivo, Abstinencia durante todo el período del estudio, puntuaciones totales OCDS y puntuaciones de la GGT. Los pacientes TEPT informaron de más efectos secundarios gastrointestinales, neurológicos y emocionales. Los pacientes TEPT tratados con Naltrexona y Disulfiram informaron de más efectos secundarios cardíacos y sexuales. Dos eventos adversos graves ocurrieron durante la toma de los medicamentos: una hospitalización debida a una reacción al Disulfiram en el grupo de Disulfiram y Naltrexona y una hospitalización psiquiátrica en el grupo de Disulfiram y placebo.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1. CAPS puntuación Total

En el estudio Petrakis et al. (2006) la media de la CAPS puntuación Total en el grupo de Disulfiram fue 11,8 veces más alta (**95% IC: -6,27 a 29,87**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 44](#)).

Calidad moderada

2.2. CAPS Re-experiencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS Re-experiencia en el grupo de Disulfiram era 4.53 veces más alta (**95% IC: -1,85 a 10,91**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 44](#)).

Calidad moderada

2.3. CAPS Evitación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS evitación en el grupo Naltrexona fue 4,01 veces más alta (**95% IC: -3,21 a 11,14**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 44](#)).

Calidad moderada

2.4. CAPS Hiper-activación

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la CAPS Hiper-activación en el grupo de Naltrexona + Disulfiram fue 3,25 veces más alta (**95% IC: -4,49 a 10,99**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 44](#)).

Calidad moderada

2.5. Máximo de días consecutivos de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del máximo nº de días consecutivos de abstinencia en el grupo de Naltrexona + Disulfiram era 18,5 veces más alta (**95% IC: -3,97 a 40,97**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 45](#)).

Calidad moderada

2.6. Porcentaje de días de abstinencia

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje de días de abstinencia en el grupo de Naltrexona + Disulfiram era 8,1 veces más alta (**95% IC: -2,2 a 18,4**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 45](#)).

Calidad moderada

2.7. Porcentaje de días de consumo excesivo

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del porcentaje de días de consumo excesivo en el grupo de Naltrexona + Disulfiram era 7,9 veces más baja (**95% IC: -17,34 a 1,54**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 45](#)).

Calidad moderada

2.8. Abstinencia durante todo el periodo del estudio

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de la abstinencia durante todo el período del estudio en el grupo de Naltrexona + Disulfiram era 6 veces más alta (**95% IC: -41,23 a 53,23**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 45](#)).

Calidad moderada

2.9. Puntuaciones totales OCDS

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media del puntuaciones totales OCDS en el grupo de Naltrexona + Disulfiram fue 4,2 veces más baja (**95% IC: -10,81 a 2,41**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 45](#)).

Calidad moderada

2.10. Puntuaciones GGT

En el estudio de Petrakis et al.¹⁹⁴ la media de las puntuaciones GGT en el grupo de Naltrexona + Disulfiram fue 10,9 veces más alta (**95% IC: -5,25 a 27,05**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 45](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 3](#))

- No podemos recomendar Naltrexona + Disulfiram frente al placebo para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No podemos recomendar Naltrexona + Disulfiram frente al placebo para reducir el uso de alcohol en pacientes con TEPT y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 26

¿Los ISRS son efectivos para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol? ¿Y son efectivos los ISRS para disminuir el uso del alcohol en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontraron tres publicaciones con ISRS:

- Book et al. ¹⁹⁶: 16 Semanas, ECA con 42 pacientes. Paroxetina versus placebo. No hay datos de este estudio disponibles para cualquiera de los resultados. 1 paciente en el grupo de Paroxetina abandonó a causa de anorgasmia/eyaculación demorada, mientras que ninguno del grupo placebo abandonó; además, el 55% de los pacientes en el grupo de Paroxetina informó de este efecto secundario.

- Randall et al. ¹⁹⁷: 15 pacientes. Paroxetina más Entrevista Motivacional versus placebo más Entrevista Motivacional. No hay datos de este estudio disponibles para ninguno de los resultados. No se informó de ningún efecto secundario. En el grupo de Paroxetina, 2 pacientes informaron de fatiga moderada; sólo 1 paciente informó de somnolencia, náuseas, eyaculación anormal, sequedad de boca y dolor de cabeza. 2 de los 6 pacientes en el grupo de Paroxetina no podían tolerar la dosis más alta de tratamiento. En el grupo placebo, 1 paciente informó de boca seca e irritabilidad, y 1 de los 9 no podía tolerar la dosis más alta de tratamiento.

– Thomas et al. ¹⁹⁸: mismo ECA que Book et al. ¹⁹⁶. Los datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: Numero de bebidas por día de consumo, Proporción de días de abstinencia, Proporción de días de consumo excesivo, Porcentaje de consumo antes de situaciones sociales, Porcentaje de consumo durante situaciones sociales. No se informó de efectos secundarios.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Nº de bebidas por día de consumo

En el estudio Thomas et al. ¹⁹⁸ el número medio de bebidas consumidas por día de consumo en el grupo de Paroxetina era 0 veces más alto (**95% IC: -0,78 a 0,78**) que en el grupo placebo ([Anexo 5](#), [Tabla 46](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.2. Proporción de días de abstinencia

En el estudio Thomas et al.¹⁹⁸ la proporción media de días de abstinencia en el grupo de Paroxetina era 0,01 veces más alta (**95% IC: -0,03 a 0,05**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 46](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.3. Proporción de días de consumo excesivo

En el estudio de Thomas et al.¹⁹⁸ la proporción media de días de consumo excesivo en el grupo de Paroxetina era 0,01 veces menor (**95% IC:-0,08 a 0,06**) que en el placebo grupo ([Anexo 5, Tabla 46](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.4. Porcentaje de consumo antes de situaciones sociales

En el estudio Thomas et al.¹⁹⁸ el porcentaje medio de consumo antes de situaciones sociales en el grupo de Paroxetina era 24 veces más bajo (**95% IC: -27,85 a 20,15**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 46](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.5. Porcentaje de consumo durante situaciones sociales

En el estudio Thomas et al.¹⁹⁸ el porcentaje medio de consumo durante situaciones sociales en el grupo de Paroxetina era 13,00 veces más bajo (**95% IC: -16,99 a 9,01**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 46](#)).

Calidad moderada de evidencia

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

No hay datos de resultado disponibles en los estudios para la evaluación de la eficacia de los ISRS para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol.

4. Recomendaciones (Algoritmo 3)

- No podemos recomendar los ISRS frente al placebo para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

- Podemos recomendar los ISRS (Paroxetina) frente al placebo para la reducción del uso de alcohol en pacientes con Ansiedad Social y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 27

¿Es efectiva la Buspirona para disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Ansiedad y trastorno por uso de alcohol? ¿Y es eficaz la Buspirona para disminuir el uso del alcohol en pacientes con Ansiedad y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se encontraron tres publicaciones con Buspirona:

Kranzler et al. (1994)¹⁹⁹: 12 semanas, ECA con 61 pacientes. Buspirona y TCC versus placebo y TCC. Datos de este estudio permiten obtener información para las siguientes variables de resultados: Puntuaciones de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), Días de consumo, Bebidas por día de consumo y Número de bebidas por día de consumo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos Buspirona y Placebo en relación a efectos secundarios.

Se encontraron otros dos ECAs de 24 semanas de duración, Tollefson et al. (1992)²⁰⁰ con 51 pacientes, y Malcolm et al.²⁰¹ con 67 pacientes, se comparó Buspirona con placebo. En ellos la condición objeto del estudio era el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y TCA.

Efectos secundarios informados en el estudio de Tollefson et al (1992)²⁰⁰: 5 pacientes en el grupo de Buspirona abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios intolerables; sólo 1 paciente del grupo placebo lo abandonó. El efecto secundario más frecuente era mareo (9 pacientes en el grupo de Buspirona, 4 en el grupo de placebo). 21 de los 26 pacientes en el grupo de Buspirona informaron de al menos un efecto secundario; en el grupo placebo, 12 de los 25 pacientes informaron de al menos un efecto secundario. La Buspirona interfirió significativamente más con el funcionamiento, si bien no este efecto secundario no se describió como problemático.

Efectos secundarios informados en el estudio de Malcolm et al. (1992)²⁰¹: 22 (67%) del grupo de Buspirona informaron de al menos un efecto secundario, mientras que 24 (73%) del grupo placebo informaron de dichos efectos. El mareo fue el único efecto secundario informado significativamente más por el grupo de pacientes con Buspirona comparado con placebo. Desafortunadamente, no hay datos de estos estudios disponibles para ninguno de los resultados.

No se evaluó el balance coste-efectividad en ninguno de los estudios.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 10](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1. Puntuaciones HAM-A

En el estudio de Kranzler et al. (1994)¹⁹⁹ la media de las puntuaciones HAM-A en el grupo de Buspirona fue 1,5 más veces baja (**95% IC: -6,06 a 1,06**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 47](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.2. Días de consumo

En el estudio de Kranzler et al. (1994)¹⁹⁹ la media de Días de consumo en el grupo de Buspirona fue 6 veces más baja (**95% IC: -13,77 a 1,57**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 48](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.3. Bebidas por día de consumo

En el estudio de Kranzler et al. (1994)¹⁹⁹ la media de bebidas por día de consumo en el grupo de Buspirona era 3,9 veces más baja (**95% IC: -7,5 a 0,3**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 48](#)).

Calidad moderada de evidencia

2.4 Número de bebidas consumidas por día de consumo

En el estudio de Kranzler et al. (1994)¹⁹⁹ el Número medio de bebidas consumidas por día de consumo en el grupo de Buspirona era 4.6 veces más bajo (**95% IC: -9,43 a 0,23**) que en el grupo placebo ([Anexo 5, Tabla 48](#)).

Calidad moderada de evidencia

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia es débil. Para todos los resultados, el número de estudios y el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño. Además, los estudios muestran un riesgo de sesgo, al tener metodología poco clara.

4. Recomendaciones (Algoritmo 3)

- No podemos recomendar la Buspirona frente al placebo para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes con un T. Ansiedad y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No podemos recomendar la Buspirona frente al placebo para reducir el consumo de alcohol en pacientes con un T. Ansiedad y un trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 28

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por estrés postraumático (TEPT) o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TEPT y consumo de sustancias?

1.Introducción

Se ha identificado un metaanálisis que recoge 9 estudios ECA¹³ que evalúan la evidencia del tratamiento psicoterapéutico integrado en personas con trastornos por consumo de sustancias y trastorno por estrés postraumático (TEPT) en comparación con tratamiento no integrado. Se considera tratamiento psicoterapéutico integrado al abordaje coordinado y simultáneo del tratamiento de ambos trastornos dentro del mismo servicio y realizado por el mismo equipo profesional.

Respecto al tratamiento psicológico utilizado para la intervención sobre el consumo de sustancias y el TEPT, los ECA analizados usaron los siguientes programas:

- Evaluación y recuperación de ambos trastornos que coocurren (1 ECA): 9 horas a la semana de psicoeducación y entrenamiento en habilidades a lo largo de 12 semanas. Diseñado para fortalecer la identificación con la comunidad, psicoeducación, el tratamiento de las adicciones y traumas informados y manejo de casos. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.
- Búsqueda de seguridad (4 ECA): 25 sesiones grupales o individuales que se llevan a cabo dos veces por semana. Los componentes son: psicoeducación, las habilidades de afrontamiento y de eficacia interpersonal, el procesamiento cognitivo y la reestructuración. La exposición no es parte del protocolo, pero se ha evaluado como un complemento. Tratamiento único.
- Terapia para el trastorno por estrés postraumático y la dependencia de sustancias (1 ECA): 20 semanas de tratamiento individual. Fase I: centrada en la adicción, información sobre el trauma (establecer la abstinencia); Fase II: centrada en el trauma, información sobre las adicciones. Los componentes son: prevención de recaídas cognitivo-conductual y habilidades de afrontamiento para el consumo de sustancias, psicoeducación, entrenamiento en inoculación de estrés y exposición en vivo para el TEPT. Tratamiento único.
- Terapia y grupo de educación de recuperación adaptativa del trauma (1 ECA): 8-9 sesiones en grupos específicos por género. Los componentes son: psicoeducación, procesamiento cognitivo, habilidades de regulación emocional y trabajo narrativo personal. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.
- Modelo de empoderamiento y recuperación del trauma (1 ECA): intervención grupal de 33 sesiones para mujeres. Los componentes son: psicoeducación, reestructuración cognitiva, asertividad y habilidades de regulación emocional. También se realiza una breve exposición al trauma, pero no se ha evaluado. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.

- Tratamiento para dejar de fumar integrado (1 ECA): Seis sesiones con un manual guía, de 20 minutos de duración para dejar de fumar junto con sesiones programadas regularmente de terapia para el trastorno por estrés postraumático. El programa para dejar de fumar incluye apoyo conductual, manejo del estrés y farmacoterapia. Se lleva a cabo dentro del tratamiento para el TEPT.

Por lo tanto, respecto al tipo de intervención realizada la mayoría de los protocolos combinan apoyo social, psicoeducación y componentes cognitivo-conductuales para aumentar la motivación y la autoestima; solución de problemas, habilidades interpersonales y de regulación emocional; y desarrollo de estrategias para identificar y hacer frente a trauma y a estímulos relacionados con el consumo de sustancias. Sólo tres ECA utilizan protocolos que incluyen la terapia de exposición para el TEPT.

Para evaluar los resultados de la intervención, y por lo tanto como criterio para formar parte del análisis, los estudios debían señalar datos cuantitativos de uso de consumo de sustancias y/o severidad de los síntomas del TEPT. El tipo de medida utilizada puede variar (ej., autoinformada vs. validación bioquímica).

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología de TEPT

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento psicológico no integrado:

El metaanálisis de Torchalla et al. (2012)¹³ recoge resultados de un total de 1405 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución de los síntomas de TEPT (n= 1405; d = 0.88; IC 95%: 0.66 a 0.09) (Anexo 5, Tabla 49).

Calidad muy baja

2.2. Mejora del consumo de sustancias

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento psicológico no integrado:

El metaanálisis de Torchalla et al. (2012)¹³ recoge resultados de un total de 1405 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución del consumo de sustancias (n= 1405; d = 0.60; IC 95%: 0.42 a 0.78) (Anexo 5, Tabla 49).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MUY BAJA. Las principales causas para puntuar negativamente esta evidencia fueron: los programas de intervención

evaluados eran muy diversos y con escasa presencia del tratamiento de exposición para el TEPT, las muestras de participantes tienen características muy diferentes (mujeres, adolescentes, veteranos de guerra...), variedad respecto al tipo de sustancia consumida y alguno de los estudios tiene un tamaño muestral muy pequeño (ej., N = 19)

4. Recomendaciones (Algoritmo 8)

- En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre realizar una intervención con tratamientos psicológicos integrados y realizarla con tratamientos no integrados en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología del TEPT, con ambos tipos de intervenciones se obtienen una disminución de los síntomas. Debe tenerse en consideración la calidad de evidencia MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).
- En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre realizar una intervención con tratamientos psicológicos integrados y realizarla con tratamientos no integrados en lo que respecta a la disminución del consumo de sustancias. Con ambos tipos de intervenciones se obtienen una disminución del consumo. Debe tenerse en consideración la calidad de evidencia MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

7

Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes con Trastorno bipolar y consumo de sustancias

7.A. INTRODUCCION

¿Los pacientes con Trastorno bipolar consumen sustancias?

La estimación de la prevalencia de trastorno bipolar oscila entre 1.1% para el tipo I y 1.2% para el tipo II ²⁰² asociándose con gran frecuencia a diferentes tipos de comorbilidades siendo el abuso o dependencia de sustancias una de las más frecuentes. Es lo que se denomina “patología dual” que se define como la coexistencia de un trastorno mental y una adicción.

El trastorno por uso o consumo de sustancias (TUS) es definido por el DSM-IV como un patrón desadaptativo de consumo de sustancias de forma recurrente y con consecuencias adversas por dicho consumo ²⁰³.

En el contexto del trastorno bipolar, la comorbilidad con el TUS es compleja ya que cada trastorno influye en la evolución del otro y además, son frecuentes las comorbilidades múltiples.

¿Cuál es la frecuencia del consumo comórbido de sustancias en los pacientes con Trastorno bipolar?

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han investigado la prevalencia del TUS en el trastorno bipolar siendo el NESARC el de mayor relevancia Grant et al. (2005) ²⁰⁴. Según este estudio, un 58% de los pacientes con trastorno bipolar tipo I presentaba a lo largo de la vida trastorno por uso de alcohol comórbido, mientras que un 38% presentaba un trastorno por uso de otras sustancias, sobre una muestra representativa de 43.093 pacientes estadounidenses.

El siguiente estudio epidemiológico de obligada mención es el ECA (Epidemiologic Catchment Area) ³ que analizó la prevalencia de un trastorno mental concurrente con un TUS en 20.291 individuos. Tal y como demuestra este estudio, el 60.7% de los pacientes con trastorno bipolar I (odds ratio 7.9) mostraba antecedentes de trastorno por uso de cualquier sustancia. En pacientes con un trastorno bipolar tipo II el 48% (odds ratio 4.7) tenía antecedentes de TUS. En el estudio ECA, el trastorno bipolar fue el trastorno del eje I con la tasa de comorbilidad más alta con TUS ³. Este estudio demostró igualmente que la manía y los trastornos por uso de alcohol tenían una probabilidad mucho mayor de aparecer juntas en los sujetos que participaron en el estudio de lo que cabría esperar por el azar con una odds ratio de 6.2 ²⁰⁵.

Otro gran estudio norteamericano fue el National Comorbidity Survey (NCS) en el que se señaló que el riesgo de dependencia a alcohol entre sujetos con trastorno bipolar era 10 veces más elevado que en la población general. Asimismo, el riesgo de dependencia de sustancias psicoactivas era 8 veces más elevado en los sujetos con trastorno bipolar ¹.

Un tercer estudio es el NESARC, que se realizó en 43093 personas entrevistadas entre 2001 y 2002. Según este estudio, el 58% de los pacientes con trastorno bipolar cumplían también criterios de un trastorno por uso de alcohol ²⁰⁶.

En muestras clínicas, la prevalencia de la patología dual varía considerablemente en función de diversos factores como puede ser el país, la cultura o el tipo de setting. El STEP-BD ²⁰⁷ encontró en una muestra de 1000 pacientes de EE.UU con trastorno bipolar una prevalencia de TUS a lo largo de la vida del 48%. En el programa de Zurich llamado Zurich Cohort Study, se siguieron 591 pacientes con trastorno afectivos y se observó que los que presentaban síntomas maníacos (es decir, un trastorno bipolar I) tenían un riesgo más elevado para la aparición posterior de un trastorno por uso de alcohol, de cannabis y de benzodiazepinas. En cambio, el padecer un trastorno tipo II sólo predijo los trastornos por uso de alcohol y de benzodiazepinas. Los pacientes con depresión unipolar sólo tenían mayor riesgo de abuso o dependencia de benzodiazepinas ²⁰⁸.

En cuanto a la diferente polaridad del episodio y la polaridad predominante del trastorno ²⁰⁹, en muestras clínicas se ha observado una frecuencia de 43,2% de uso a lo largo de la vida en los bipolares I con polaridad maníaca y 35.3% en los de polaridad depresiva ²¹⁰. Sin embargo, los pacientes con polaridad maníaca tienen más posibilidades de abandonar el consumo cuando realizan un tratamiento estabilizador ²¹⁰. Los pacientes con episodios mixtos también tienen tasas de consumo más elevadas de alcohol, pero este incremento está mediado por la edad de inicio del trastorno más temprana que tienen los pacientes con episodios mixtos ²¹¹.

¿Cuáles son las causas del consumo de sustancias en los pacientes con Trastorno Bipolar?

A la luz de la evidencia, también parece claro que padecer un trastorno bipolar dual se asocia a un mayor riesgo de padecer una segunda o tercera comorbilidad tanto en términos de sustancias como de otros tipos tales como trastornos de ansiedad o trastornos de personalidad. Además, esta segunda comorbilidad se asocia a una peor evolución de la primera.

Existirían diversas hipótesis potenciales por las cuales se produce esta coexistencia ²¹²:

- a) El consumo de sustancias puede desencadenar síntomas o incluso episodios de manía depresión en sujetos genéticamente predispuestos;
- b) Los síntomas de hipomanía o manía incluyen una implicación excesiva en actividades placenteras, ejemplo de lo cual es el consumo de sustancias
- c) Diátesis genética por el solapamiento entre genes de vulnerabilidad para el trastorno bipolar y el TUS.
- d) Ansiedad: tanto desde el punto de vista genético como clínico la ansiedad puede ser un mediador relevante en la conexión entre trastorno bipolar y TUS.
- e) Fisiopatología común tanto en lo referente a neurotransmisores implicados (especialmente en vía dopaminérgica) como los procesos de adaptación en las vías de señalización postreceptorial.

f) Diátesis social,

g) Automedicación: los pacientes bipolares abusarían de sustancias como medio para aliviar la sintomatología de la enfermedad primaria.

Otros factores asociados a la comorbilidad es la presencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad que conlleva una presentación clínica con mayor prevalencia de episodios mixtos, psicopatología más grave y mayor deterioro de la funcionalidad, así como una mayor comorbilidad en estos pacientes de consumo de alcohol y otras sustancias^{213,214}.

Bizzarri et al.²¹⁵ proponen que la hipótesis de que tanto el uso de sustancias por parte de los pacientes con patología dual puede responder al intento de aliviar los síntomas psiquiátricos o al menos el distress subjetivo padecido, hallando una elevada prevalencia de policonsumo en los pacientes con trastorno de ansiedad y trastornos afectivos. Por lo tanto apoyaría en este sentido la hipótesis de la automedicación.

Una nueva hipótesis hace referencia a la carga alostática que pueden presentar los pacientes con trastorno bipolar. Según estos autores la carga alostática altera los sistemas de recompensa, generando un mayor riesgo para la patología dual²¹⁶. La propia adicción a su vez generaría un incremento de la carga alostática, produciendo un deterioro del curso de la enfermedad.

¿Cuáles son las consecuencias clínicas del consumo de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar?

Efecto del TUS comórbido sobre el curso del trastorno bipolar:

Los pacientes que presentan un trastorno bipolar dual se van a caracterizar por una alta frecuencia de recaídas, una recuperación más lenta de los episodios, elevada impulsividad, pobre adherencia y respuesta al tratamiento. Igualmente presentan un mayor riesgo de padecer episodio mixtos con una mayor necesidad de hospitalización a lo largo del curso²¹⁷.

Por otro lado, diversos estudios han relacionado la suicidalidad^{199 206 207} con la comorbilidad con TUS en el trastorno bipolar tanto en el caso del tipo I como del tipo II.

La comorbilidad con TUS también supone un impacto neuropsicológico, que a su vez explica al menos parcialmente la peor funcionalidad de estos pacientes que presenta consumo de tóxicos tanto en el presente como en el pasado. Los dominios que se encuentran afectados más frecuentemente son la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas^{208 209}. Esta alteración neuropsicología va a determinar el impacto en las relaciones interpersonales y en la funcionalidad global y se encuentra presente incluso en estadios iniciales de la enfermedad²²².

Efecto del trastorno bipolar sobre el TUS:

Los pacientes con trastorno bipolar suelen incrementar más su consumo en las fases maníacas que en las depresivas.²²³ Sin embargo, abandonar las sustancias resulta más sencillo en pacientes con

polaridad maníaca, que depresiva posiblemente porque tienen mayores posibilidades de responder bien al tratamiento psicofarmacológico ²¹⁰.

El grupo de González-Pinto en estudio de seguimiento prospectivo de 10 años postuló que la frecuencia de TUS al inicio era similar para la polaridad predominante maníaca como mixta. Sin embargo, a lo largo del seguimiento, los pacientes con polaridad mixta tuvieron una peor evolución global en términos de más episodios, más hospitalizaciones y más intentos de suicidio. Además, los pacientes del grupo manía lograron una reducción en el consumo de sustancias a lo largo del seguimiento que no obtuvieron los mixtos ²¹¹.

TUS en fases tempranas o primeros episodios de trastorno bipolar:

Los porcentajes de abuso se consideran más elevados en los trastornos bipolares de inicio temprano y en los jóvenes. El consumo de cannabis se asocia con una menor edad de inicio de la primera manía y depresión con mayor frecuencia o episodios maníacos, aunque la evidencia es algo inconsistente. Del mismo modo el consumo de sustancias se relaciona con peor pronóstico y un mayor riesgo de cicladores rápidos o episodios mixtos con mayores dificultades para conseguir la remisión sintomática. Existen indicios de que el trastorno bipolar precedido por TUS es de mejor pronóstico que el que incorpora el TUS tras el trastorno bipolar, posiblemente por la existencia de formas inducidas de manía y/o trastorno bipolar entre los primeros ²²⁴.

Necesidad de la Guía: ¿Cuál es el abordaje terapéutico de los pacientes con Trastorno bipolar y consumo de sustancias?

Desde esta perspectiva es fundamental desarrollar estrategias que identifiquen de forma precoz a estos pacientes ²²⁵ y desarrollar tratamientos dirigidos al abandono de consumo de sustancias ya que se ha demostrado que los efectos negativos se atenúan cuando sucede esto. Ejemplo es el trabajo del grupo de la Dra. González-Pinto en el que se demostró que aquellos pacientes que abandonaron el consumo de cannabis en el curso de un episodio de manía o mixto tenían resultados clínicos y funcionales similares a los 2 años que aquellos que nunca han consumido cannabis. Sin embargo, aquellos que continuaron usando cannabis tenían peores resultados que el resto de pacientes (aquellos que lo abandonaron o aquellos que no habían consumido previamente ²¹⁹).

Farmacológico:

Los ensayos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de los psicofármacos en la población bipolar dual son muy escasos dadas las dificultades metodológicas, las múltiples variables, la complejidad clínica y las comorbilidades añadidas.

Algunas características clínicas de los pacientes bipolares duales señaladas anteriormente, como la mayor frecuencia de episodios mixtos y el mayor riesgo de ciclación rápida, sugieren una mejor respuesta a los anticonvulsivantes que al litio, pero dicha mejor respuesta no está demostrada en ensayos controlados. Lo que sí parece es que cuanto más complejo es el paciente bipolar, menor eficacia de la monoterapia ^{214 215}. Sin embargo, uno de los pocos estudios controlados no mostró diferencias entre litio en monoterapia y su asociación con valproato en pacientes bipolares cicladores

rápidos con TUS ²²⁸. De hecho recientemente se ha publicado un estudio en el que se indica la superioridad del litio en monoterapia en una amplísima muestra de pacientes bipolares, frente a olanzapina (segundo más eficaz), valproato (tercero en eficacia) o quetiapina (cuarto en eficacia en monoterapia) ²²⁹.

Aunque son numerosos los fármacos que han obtenido resultados positivos tanto en variables afectivas como del abuso de sustancias, estos resultados hay que interpretarlos de forma cautelosa ya que la mayoría de los trabajos carecen de una distribución aleatoria o de grupo control. Dada la escasez de datos metodológicamente robustos, parece sensato utilizar fármacos que han demostrado eficacia en poblaciones con TUS si, al menos, no hay indicios de que empeoren la sintomatología afectiva, siempre que se asocien a fármacos que hayan resultado eficaces en trastorno bipolar.

Mención aparte merecen los antidepresivos ya que si en el trastorno bipolar no dual existe una amplia polémica en torno al uso de estos fármacos, en la población dual existen diversos indicadores clínicos que sugieren un mayor riesgo de viraje y desestabilización llegando a sugerirse que podrían actuar a semejanza de algunos tóxicos favoreciendo la sensibilización y los mecanismos de kindling ²³⁰. Para la revisión sistemática y consenso de expertos sobre el uso de antidepresivos puede consultarse ²³¹.

Psicoterapia:

Roger Weiss y su grupo de Harvard ²³² ha diseñado específicamente una terapia grupal integrada en la que utilizan un modelo cognitivo-conductual de prevención de recaídas que integra el tratamiento centrándose en similitudes en los procesos de recuperación y recaída entre el trastorno bipolar y el TUS. La idea central es que los mismos pensamientos y conductas que facilitan la recuperación de uno de los trastornos también facilitan la recuperación del otro.

A la hora de establecer factores predictivos de respuesta al tratamiento, la severidad del TUS es uno de los más consistentes; así como niveles elevados de ansiedad o de un trastorno de pánico comórbido. Se hace por tanto necesario abordar esta ansiedad tanto desde el punto de vista farmacológico como psicoterapéutico. Otras variables identificadas como predictoras de peor respuesta son el bajo nivel educativo, haber sufrido un episodio afectivo reciente y la dependencia a nicotina comórbida ²³².

7.B.RESUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 29

¿Es eficaz la administración coadyuvante de valproato para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1.Introducción

Se ha identificado un ECA ²³³ doble ciego con pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios (el 60% de ellos se encontraban hospitalizados) en los que se añade valproato (se inició con 750 mg/día y se incrementó en función de la tolerabilidad hasta alcanzar niveles plasmáticos entre 50 y 100 ug/ml) al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I que presentan un episodio agudo de cualquier polaridad (tanto maníaco, depresivo o mixto) con dependencia a alcohol (consumo de alcohol activo durante el último mes). Se realizó un seguimiento durante 24 semanas. Los desenlaces primarios fueron el consumo del alcohol (proporción de bebidas de alta graduación diarias/número de bebidas por día de consumo). Otros desenlaces: proporción de días con consumo de cualquier bebida/número de bebidas por día/recaída en consumo de bebidas de alta graduación. Los desenlaces sobre el trastorno bipolar fueron los cambios en los síntomas depresivos y maníacos. (Anexo 5, Tabla 50).

En el Anexo 4, Tablas 11-13 se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de los síntomas maníacos y depresivos mediante las escalas BRMS y HRSD-25.

Respecto a la *sintomatología maníaca* el grupo control presentó una puntuación final de 6.1 puntos en la BRMS mientras que el grupo de intervención presentó una puntuación media 0.5 puntos inferior (con un rango de 4.72 menor a 3.72 mayor), sin que se encontraran diferencias significativas. Durante el seguimiento de 24 semanas, la remisión de la sintomatología maníaca (definida como una puntuación en la BRMS inferior a 7) en ambos grupos fue elevada (78% en el grupo de valproato y 80% en el grupo placebo) con un RR por la intervención de valproato de 0.97 (IC 95% 0.73-1.29).

Sobre la *sintomatología depresiva*, se emplea la puntuación en la escala HRSD-25. No se hallaron diferencias significativas en la valoración final entre ambos grupos: 14.4 puntos en el grupo control con una media en el grupo de intervención 1.9 superior (3.51 inferior a 7.31 superior). Se definió remisión de la sintomatología depresiva como una puntuación inferior o igual a 7. Tras las 24 semanas de seguimiento el RR en el grupo de intervención fue 1.31 (CI 95% 0.8-2.16)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y en el grupo de intervención con valproato ni en la puntuación de la sintomatología maníaca ni en la puntuación de la sintomatología depresiva (Anexo 5, Tabla 50).

Calidad moderada

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

En este trabajo no se encontraron diferencias significativas a nivel basal entre los dos grupos en cuanto a variables de consumo de alcohol ni en otras variables que pudieran interferir de forma indirecta como la gravedad de la comorbilidad.

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 24 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Porcentaje de pacientes con días de consumo elevado:* 44% de los pacientes del grupo valproato y un 68% del grupo placebo reportaron días de consumo elevado con un efecto estimado RR=0.65 (CI 95% 0.4-1.08) con un valor de p=0.07
- *Proporción de días de consumo elevado:* La proporción media en el grupo de intervención fue 10% menor que el grupo control (19%) sin alcanzar una significación estadística.
- *Número de bebidas por días de consumo elevado:* La media de número de bebidas por día de consumo en el grupo de intervención fue 4.6 bebidas menor que el grupo control (10.2 bebidas) con un rango de (10 bebidas menor a 0.8 más) sin alcanzar significación estadística.
- *Días consecutivos de consumo elevado:* El grupo de intervención (valproato) tuvo un menor número acumulado de días de consumo frente al grupo control (placebo) (7.1 días menos con un rango de 13.76 a 0.44 días menos) siendo un valor estadísticamente significativo (p=0.03)
- *Tiempo hasta recaída hasta consumo de bebidas de alta graduación:* el valproato prolongó el tiempo hasta recaída en el consumo a 93 días comparado con los 62 días en el grupo placebo (SD 61) con un valor estadísticamente no significativo (tiempo medio hasta recaída en el grupo intervención 5.75 deías menor a 67.75 mayor)
- *Niveles de GGT:* la media de niveles de GGT en el grupo de intervención fue 15 unidades menor que el grupo control pero sin alcanzar significación estadística (82.07 unidades menor a 52.07 mayor)

Se observó una mejoría estadísticamente significativa únicamente en el número acumulado de días de consumo elevado con una reducción media en el grupo valproato de 7.1 días (-13.76 a -0.44 con un valor de p=0.03) (Anexo 5, Tabla 51).

Calidad baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideró como desenlace la puntuación en la escala GAF (Global Assessment of Functioning). Tras las 24 semanas de seguimiento no hubo diferencias significativas: la puntuación media en el grupo control fue de 57 puntos mientras que en el grupo intervención osciló en puntuaciones 7.34 menor a 7.34 mayor.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces entre el grupo control (placebo) y el grupo intervención (valproato) ([Anexo 5](#), [Tabla 52](#)).

Calidad baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de valproato en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³³ es BAJA para las variables relacionadas con el TUS y las variables pragmáticas mientras que es MODERADA para las variables afectivas del trastorno bipolar. En primer lugar, el tamaño muestral es pequeño. Por otro lado, todos los pacientes iniciaron tratamiento con litio y posteriormente se inició tratamiento con valproato. Se permitieron tratamientos de rescate temporalmente. Se permitió también el uso de Sertralina para el tratamiento de sintomatología depresiva (una puntuación HDRS-25 mayor de 15).

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de valproato frente a placebo en el control de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no podemos recomendar su uso en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- Existe evidencia sobre la eficacia de la administración de valproato para disminuir el consumo de alcohol, por lo que podemos recomendar (recomendación débil).
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de valproato frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales, por lo que no podemos recomendar su uso en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 30

¿Es eficaz la administración coadyuvante de quetiapina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado dos ECA doble ciego^{225 226}. El trabajo de Brown cuenta con 102 pacientes ambulatorios en los que se añade quetiapina (hasta 600 mg/día) al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I (50/102) y Trastorno Bipolar II (52/102) y con abuso (3/102) o dependencia (99/102) a alcohol (consumo de alcohol activo durante los últimos 14 días). Se realizó un seguimiento durante 12 semanas. Los desenlaces fueron por un lado la modificación de la sintomatología del trastorno bipolar, el consumo de alcohol y el craving (expresado por las escalas HAM-D, YMRS, AIMS, SAS, BAS, PACS e historia retrospectiva de consumo del alcohol). El trabajo de Stedman, por otro lado, se trata de un ECA multicéntrico de 328 pacientes ambulatorios en los que se añade la quetiapina (entre 300 y 800 mg/día) al tratamiento habitual (todos los pacientes toman litio o valproato) que fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los cambios en la proporción de días de consumo de bebidas de alta graduación mediante TLFB (timeline followback). Los desenlaces secundarios fueron los cambios en la proporción de días sin consumo, número de bebidas por día, tiempo hasta dos semanas consecutivas sin consumos y los cambios desde la basal de la puntuación en la YMRS, MADRS y la CGI. En cada visita también se evaluó la escala HAM-A, número de cigarrillos fumados por día y el consumo de alcohol por los cambios en los niveles de GGT. Otros desenlaces reportados por el paciente fueron los cambios en el seguimiento de la Q-LES-Q, SDS (días perdidos o improductivos), la puntuación OCDS (escala de consumo obsesivo) total y la BSCS.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de los síntomas maníacos (YMRS), depresivos (HDRS), cambios en la escala Impresión Clínica Global (CGI) y la reducción de los síntomas de ansiedad (HAM-A).

Respecto a la *sintomatología maníaca* el grupo control presentó una reducción de 6.9 puntos mientras que el grupo de intervención (quetiapina) presentó una reducción mayor 0.14 SD (0.05 menor a 0.33 mayor) sin alcanzar esta diferencia una significación estadística.

Sobre la *sintomatología depresiva*, se emplea la puntuación en las escalas HRSD-17 y MADRS. No se hallaron diferencias significativas en la reducción de sintomatología depresiva entre ambos grupos: 12.6 puntos de reducción en el grupo control con una media de reducción en el grupo de intervención 0.04 SD superior (0.14 inferior a 0.23 superior).

Sobre la *Impresión Clínica General*, en el grupo control se observó una mejoría de 3.07 puntos mientras que en el grupo intervención fue de media 0.21 puntos mayor sin alcanzar significación estadística (0.1 menor a 0.52 puntos mayor).

Sobre los *síntomas de ansiedad (HAM-A)* ambos grupos experimentaron una mejoría sin hallarse diferencias significativas (grupo de quetiapina una reducción de 0.22 mayor (con un rango de reducción entre menos 1.54 puntos a 1.98 puntos mayor) frente a la reducción en 4.17 puntos en el grupo control).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y en el grupo de intervención ni en la puntuación de la sintomatología maníaca ni en la puntuación de la sintomatología depresiva ni ansiosa ni en la impresión clínica general ([Anexo 5](#), [Tabla 53](#)).

Calidad moderada

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Ambos trabajos solo comparten una variable en común para medir los desenlaces del consumo de alcohol, ya que el estudio de Brown emplea variables atípicas. ([Anexo 5](#), [Tabla 54](#)).

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Cambio en la proporción de días sin beber*: en ambos grupos se produce una reducción sin diferencias estadísticamente significativas (el cambio medio en el grupo de intervención fue de 0.01 días menos con un rango de disminución entre -0.09 a +0.07 frente al grupo control con una reducción de 0.26)
- *Reducción del número de bebidas por día*: los resultados de reducción en ambos grupo no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo intervención la media de bebidas por día fue 0.01 mayor con un rango -0.67 a +0.69 frente a la reducción media del grupo control que fue de 3.84 bebidas/día.
- *Reducción de la proporción de días con consumo elevados*: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (en el grupo intervención fue 0.01 SD mayor con un rango 0.18 menor a 0.2 mayor).
- *Reducción en la puntuación OCDS*: no hubo diferencias entre ambos grupos (la reducción en el grupo intervención fue 0.63 con un rango de -2.07 a +0.81 frente a la media de reducción en el grupo control de 7.29 puntos)
- *Cambio en la puntuación de las escalas de craving*: no se obtienen diferencias estadísticamente significativas siendo el cambio medio en el grupo intervención 0.02 SD menor de media con un rango -0.21 a +0.17.

- *Niveles de GGT*: no se obtuvieron resultados significativos estadísticamente con una reducción media en el grupo intervención 0.11 SD mayor de media con un rango -1.77 a +1.55 frente a la reducción media del grupo control que fue de 0.16
- *Reducción en el número de días de consumo por semana*: no se obtuvieron diferencias significativas con una reducción media en el grupo intervención 0.12 SD mayor con un rango - 0.26 a +0.51 frente a la reducción en el grupo control de 1.3 días de consumo por semana.
- *Reducción en el número de cigarros fumados por día*: no se obtienen resultados significativos con una reducción media en el grupo intervención de 0.04 cigarros menos con un rango de -1.37 a +1.29 frente a la reducción media del grupo control que fue de 0.93

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la quetiapina coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol mediante los desenlaces:

Calidad moderada

- *Cambio en la proporción de días sin beber*
- *Reducción del número de bebidas por día*
- *Reducción en la puntuación OCDS*
- *Niveles de GGT*
- *Reducción en el número de cigarros fumados por día*

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la quetiapina coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol mediante los desenlaces:

Calidad baja

- *Reducción de la proporción de días de consumo elevado*
- *Cambio en la puntuación de las escalas de craving*
- *Reducción en el número de días de consumo por semana*

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideró como desenlace los cambios en la puntuación en la escala Q-LES-Q (cuestionario de satisfacción y calidad de vida) y el cambio en la puntuación del SDS (escala de discapacidad de Sheehan). Tras las 12 semanas de seguimiento, el grupo de intervención obtuvo en el desenlace de cambio en la puntuación Q-LES-Q una puntuación 0.69 SD menor que el grupo placebo (3.59 menor a 2.21 mayor) mientras que en la escala SDS la puntuación fue 0.36 SD menor (2.47 menor a 1.75 mayor), sin que conllevaran diferencias estadísticamente significativas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces entre el grupo control (placebo) y el grupo intervención (quetiapina) ([Anexo 5](#), [Tabla 55](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de quetiapina en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ^{234,235} es MODERADA. En primer lugar, la mayoría de los pacientes se encontraban en fase depresiva, por lo que la intervención no es aplicable para mejoría de la sintomatología maníaca o eutímica. En el estudio de Stedman, la metodología es más rigurosa (control de la medicación concomitante, control de inicio de otras intervenciones como la psicoterapia, es multicéntrico) sin embargo, en el estudio de Sherwood Brown, aunque se define la intervención como el uso coadyuvante de quetiapina, un elevado porcentaje de los pacientes no tomaban ninguna medicación concomitante (50% de los pacientes del grupo de quetiapina y 68% del grupo placebo). Además, aunque en este estudio se define la titulación como lenta hasta alcanzar la dosis de 600 mg/día, no se da ningún dato de la dosis final real, ni dosis media ni porcentaje de abandonos por efectos secundarios o intolerancia.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de quetiapina frente a placebo para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de su uso en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de quetiapina frente a placebo en la disminución del consumo de alcohol, por lo que no es posible efectuar la recomendación de su uso (recomendación débil).
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de quetiapina frente a placebo para la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de su uso en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 31

¿Es eficaz la administración coadyuvante de acamprosato para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁶ doble ciego en el que se añade al tratamiento habitual (cualquier tratamiento para el trastorno bipolar) Acamprosato a una dosis de 1998 mg/día en una muestra de 30 pacientes con trastorno bipolar tipo I (13/30) o II (17/30) con dependencia a alcohol (consumos en los 90 días previos) Los pacientes fueron seguidos durante 8 semanas. Los desenlaces primarios fueron tiempo hasta primer día con consumo y tiempo hasta primera bebida de alta graduación (Anexo 5, Tabla 56).

En el Anexo 4, Tablas 11-13 se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de los síntomas maníacos (YMRS), depresivos (MDRS) y cambios en la escala Impresión Clínica Global (CGI).

Respecto a la *sintomatología maníaca* no hubo diferencias en la puntuación a nivel basal. Tras 8 semanas de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, la reducción del grupo de intervención era 0.1 desviación estándar menor (2.35 menor a 2.15 superior).

Sobre la *sintomatología depresiva*, se emplea la puntuación en la escala MADRS. No se hallaron diferencias significativas a nivel basal entre ambos grupos: 11.7 puntos en el grupo control con una media en el grupo de intervención 11.7 con un valor de $p=0.91$. Tras las 8 semanas de seguimiento, la reducción del grupo acamprosato fue 2.6 menor (de 7.98 menor a 2.78 superior) con un valor de p no significativo.

Sobre la *Impresión Clínica General*, no habiendo diferencias a nivel basal, se logró en el grupo de intervención una puntuación 0.2 menor que en el grupo control sin lograr una diferencia estadísticamente significativa

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y en el grupo de intervención ni en la puntuación de la sintomatología maníaca ni en la puntuación de la sintomatología depresiva ni ansiosa ni en la impresión clínica general (Anexo 5, Tabla 56).

Calidad muy baja

2.2 Mejoría del consumo de alcohol (Anexo 5, Tabla 57).

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Porcentaje de días sin consumo:* no encontrándose diferencias a nivel basal entre los dos grupos, tras 8 semanas de seguimiento el grupo de placebo presentó un 73% de días de abstinencia mientras que el grupo de acamprosato fue de un 4% superior (16.76 inferior 24.67 superior) sin ser esta diferencia significativa (valor de p no significativo)
- *Porcentaje de días con consumo elevado:* no habiendo diferencias a nivel basal entre los dos grupos, tras 8 semanas de seguimiento no se encontraron diferencias significativas (el grupo de acamprosato logró un 4.3% inferior -12.7 inferior a 4.1 superior- con un valor de p no significativo)
- *Reducción en la puntuación OCDS:* la puntuación media al final del seguimiento de 8 semanas en el grupo de placebo fue de 16.5 y en el grupo de acamprosato fue 0.08 desviaciones superior (de 0.64 inferior a 0.8 superior), sin diferencias significativas.
- *Niveles de GGT:* ambos grupos logran una reducción en los niveles de GGT, el grupo placebo obtuvo una media de 63.8 mientras que el grupo de intervención la media fue 26.7 más baja (51.46 a 1.94 inferior) con un valor de p = 0.05
- *Puntuación en la escala CGI-substance:* la puntuación en el grupo de intervención fue de media un punto inferior (de 191 a 0.09 inferior) con un valor de p=0.03

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la acamprosato coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol mediante los desenlaces:

Calidad muy baja

- *Porcentaje de días sin consumo*
- *Porcentaje de días con consumo*
- *Reducción en la puntuación OCDS*

Se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la acamprosato coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo:

Calidad muy baja

- *Niveles de GGT*
- *Puntuación en la escala CGI-substance*

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de acamprosato en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³⁶ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño, siendo además un estudio realizado en un único centro. Existe además una gran heterogenicidad en los tratamientos de los pacientes a nivel basal (la mitad de los pacientes se encuentran en tratamiento con antidepresivos) Hay que señalar además, que todos los sujetos recibieron una intervención psicosocial semanal por parte del psiquiatra del estudio.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de acamprosato frente a placebo en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de su uso en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol (recomendación débil).
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de acamprosato frente a placebo en la disminución del consumo de alcohol salvo en dos desenlaces secundarios como es la puntuación en la escala CGI-substance y niveles de GGT, por lo que no es posible efectuar la recomendación de su uso (recomendación débil).
- No existe evidencia en la eficacia de la administración coadyuvante de acamprosato frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 32

¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA²³⁷ doble ciego en el que se añade al tratamiento habitual naltrexona a una dosis de 50 mg/día en una muestra de 43 pacientes con trastorno bipolar tipo I (72%) o II que presentaron un episodio actual deprimido o mixto con dependencia a alcohol con consumos de al menos 5 bebidas en los 7 días previos. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Las herramientas que se emplearon para analizar los desenlaces fueron las siguientes: MINI, HDRS-17, IDSSR-30, YMRS, PACS, PRD-III, Addiction Severity Index, TLFB (valorando el consumo reciente de alcohol) y las enzimas hepáticas.

Asimismo están los 2 subgrupos del estudio de Petrakis que son tratados con naltrexona.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de los síntomas maníacos (YMRS) y depresivos (HDRS).

Respecto a la *sintomatología maníaca* a nivel basal, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Tras el seguimiento de 12 semanas, la reducción en el grupo de intervención fue 0.62 desviaciones estándar mayor (0.01 a 1.23 con un valor de $p=0.04$).

Sobre la *sintomatología depresiva*, se emplea la puntuación en la escala HDRS. No se hallaron diferencias significativas a nivel basal entre ambos grupos. Tras el seguimiento de 12 semanas la reducción en el grupo intervención fue 0.56 desviaciones estándar más elevada (de 0.05 a 1.17) con un valor de 0.07.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y en el grupo de intervención en la puntuación de las escalas de síntomas maníacos (YMRS) y una tendencia en la sintomatología depresiva (escala HDRS) ([Anexo 5](#), [Tabla 58](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejoría del consumo de alcohol (Anexo 5, Tabla 59).

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Porcentaje pacientes con cero días de consumo por semana a las 12 semanas:* el porcentaje en el grupo control fue de 7.3% de los pacientes con cero días de consumo mientras que en el grupo de intervención fue 1.01 desviaciones estándar más elevado (0.37-1.65) con un valor $p=0.002$
- *Porcentaje de pacientes con cero días de consumo de bebidas de alta graduación:* el porcentaje en el grupo de placebo fue de 54.4% con una media en el grupo de naltrexona 0.6 desviaciones estándar más elevado (0.01 inferior a 1.21 superior) con un valor de $p=0.055$
- *Reducción en el número de bebidas por día de consumo:* la reducción en el grupo de control fue de 32.8% mientras que en el grupo de naltrexona la reducción fue 0.7 desviaciones estándar más elevada (0.08-1.32) con un valor de $p=0.02$
- *Reducción en la escala PACS (craving) a la semana 12:* la reducción del grupo de naltrexona fue 0.59 desviaciones estándar más elevada (0.02-1.2) con un valor $p=0.59$ que el grupo control
- *Reducción de la GGT:* la reducción en el grupo de naltrexona fue 0.87 desviaciones estándar más elevada que en el grupo placebo (0.24-1.5 con un valor $p=0.006$)
- *Máximo número de días consecutivos de abstinencia:* en el grupo de control el resultado fue de 47,2 días mientras que en el grupo de naltrexona fue 20.4 superior (-0.94 a 41.74) con un valor de $p=0.06$
- *Total de días de abstinencia:* en el grupo de naltrexona el resultado fue 12 días superior que el grupo placebo (68.4 días) con un intervalo de 1.53 a 22.47 y un valor $p=0.028$
- *Número de días de consumo de bebidas de alta graduación:* el resultado del grupo intervención fue 8.82 menor que el grupo placebo (11.57 días) con un intervalo 17.17 a 0.47 y un valor $p=0.037$
- *Puntuación final de la escala OCDS:* la puntuación media del grupo intervención fue 2.8 superior que el grupo control (5.6 puntos) con un intervalo -4.3 a 9.9 y un valor $p=0.44$

Se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la naltrexona coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol:

- *Porcentaje pacientes con cero días de consumo a las 12 semanas*
- *Reducción en el número de bebidas por día de consumo*
- *Reducción de la GGT*
- *Total de días de abstinencia*
- *Número de días de consumo de bebidas de alta graduación*

Calidad baja/Calidad muy baja

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los siguientes desenlaces:

- *Porcentaje de pacientes con cero días de consumo excesivo*
- *Reducción en la escala PACS (craving) a la semana 12*
- *Máximo número de días consecutivos de abstinencia*
- *Puntuación final de la escala OCDS*

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de naltrexona en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³⁷ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño, siendo además un estudio realizado en un único centro. Los pacientes que participaron se encontraban en un episodio depresivo o mixto, con lo que se hace difícil extrapolar los resultados a pacientes eutímicos. A lo largo del estudio, se llevan a cabo análisis estadísticos de alta complejidad, no aportando los resultados de análisis previos. Todos los pacientes del estudio recibieron terapia psicológica (CBT).

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- Aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la sintomatología maníaca y una tendencia en la depresiva tras la administración coadyuvante de naltrexona frente a placebo, la muy baja calidad de la evidencia no permite realizar una recomendación (recomendación débil).
- Existe una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a placebo en la disminución del consumo de alcohol, por lo que es posible efectuar la recomendación de su uso (recomendación débil).

-
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a placebo en las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 33

¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁸ doble ciego en el que se definen cuatro ramas de tratamiento (naltrexona, disulfiram a una dosis de 250 mg/día, naltrexona más disulfiram y disulfiram más placebo) en una muestra de 66 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (siendo el trastorno bipolar el diagnóstico más frecuente -73%) y dependencia a alcohol. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los días consecutivos de abstinencia, el número total de abstinencia y el número de días de consumo (5 UBE o más) por semana.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

No existe evidencia sobre la mejoría en los síntomas del trastorno bipolar.

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Máximo* de días consecutivos de abstinencia que el grupo placebo (13.9 con un intervalo 8.21 inferior a 36.01 superior con un valor de p no significativo)
- *Total días de abstinencia*: el grupo de disulfiram obtuvo una puntuación superior que el grupo placebo (10.4 con un intervalo 1.06 inferior a 21.86 superior con un valor de p=0.08)
- *Número de días de consumo elevado*: la puntuación del grupo de placebo fue 11.57 mientras que el grupo de intervención fue 7.41 más bajo (intervalo 16.83 inferior a 2.01 superior con valor de p=0.12)
- *Puntuación en la escala OCDS*: la puntuación del grupo placebo fue 5.6 frente al grupo de disulfiram que fue 0.3 más bajo con un intervalo 5.63 más bajo a 5.03 superior con un valor de p no significativo.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de la disulfiram coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol ([Anexo 5](#), [Tabla 60](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de disulfiram frente a placebo en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol²³⁸ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño. Los autores no realizaron análisis por grupos de diagnóstico pudiendo existir sesgos al generalizar los resultados al grupo diagnóstico más frecuente que es el de trastorno bipolar. El grupo de disulfiram no fue doble ciego, sino que se llevó en abierto.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a placebo para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a placebo para la disminución del consumo de alcohol, por lo que no es posible efectuar la recomendación de su uso (recomendación débil).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 34

¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram y naltrexona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁸ doble ciego en el que se definen cuatro ramas de tratamiento (naltrexona, disulfiram a una dosis de 250 mg/día, naltrexona más disulfiram y disulfiram más placebo) en una muestra de 66 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (siendo el trastorno bipolar el diagnóstico más frecuente -73%) y dependencia a alcohol. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los días consecutivos de abstinencia, el número total de abstinencia y el número de días de consumo (5 UBE o más) por semana.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

No existe evidencia sobre la mejoría en los síntomas del trastorno bipolar.

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Máximo* de días consecutivos de abstinencia: El grupo intervención obtuvo 22 días de media con un intervalo de 2.02 a 41.98 y un valor de $p=0.03$
- *Total días de abstinencia*: el grupo intervención obtuvo una puntuación superior que el grupo placebo (9 días de media mayor con un rango 2.79 menor a 20.79 mayor, sin lograr significancia estadística) *Número de días de consumo elevado*: la puntuación del grupo de placebo fue 11.57 mientras que el grupo de intervención fue 5.51 menor (intervalo 15.11 inferior a 4.09) sin significancia estadística.
- *Puntuación en la escala OCDS*: la puntuación del grupo placebo fue 5.6 frente al grupo de intervención que fue 0.4 mayor con un rango 7.38 menor a 8.18 mayor) con un valor de p no significativo.

El único desenlace que obtuvo cambios estadísticamente significativos para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol fue el número de días consecutivos de abstinencia a favor de la combinación disulfiram y naltrexona (Anexo 5, Tabla 61).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de disulfiram y naltrexona frente a placebo en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³⁸ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño. Los autores no realizaron análisis por grupos de diagnóstico pudiendo existir sesgos al generalizar los resultados al grupo diagnóstico más frecuente que es el de trastorno bipolar. El grupo de disulfiram no fue doble ciego, sino que se llevó en abierto.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram y naltrexona frente a placebo para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar.
- A pesar de que existe una mejoría en uno de los desenlaces que valoran la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram y naltrexona frente a placebo para la disminución del consumo de alcohol, la muy baja calidad de la evidencia y el hecho de tratarse de una única variable no permite recomendar su uso (recomendación débil).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram y naltrexona frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 35

¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona frente a la administración de disulfiram para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁸ doble ciego en el que se definen cuatro ramas de tratamiento (naltrexona, disulfiram a una dosis de 250 mg/día, naltrexona más disulfiram y disulfiram más placebo) en una muestra de 66 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (siendo el trastorno bipolar el diagnóstico más frecuente -73%) y dependencia a alcohol. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los días consecutivos de abstinencia, el número total de abstinencia y el número de días de consumo (5 UBE o más) por semana.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

No existe evidencia sobre la mejoría en los síntomas del trastorno bipolar.

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Máximo* de días consecutivos de abstinencia fue de 67.6 días en el grupo de disulfiram mientras que el grupo placebo obtuvo un resultado menor (6.5 menor con un intervalo 11.98 inferior a 24.98 superior con un valor de p no significativo)
- *Total días de abstinencia*: el grupo de disulfiram obtuvo un resultado de 78.8 días y el grupo de naltrexona fue 1.6 superior con un intervalo 5.26 inferior a 8.46 superior con un valor de p no significativo.
- *Número de días de consumo elevado*: la puntuación del grupo de disulfiram fue de 4.16 mientras que el grupo de naltrexona fue 1.41 más bajo (intervalo 7.22 inferior a 4.4 superior con valor de p no significativo)
- *Puntuación en la escala OCDS*: la puntuación del grupo disulfiram 5.3 frente al grupo de naltrexona que fue 3.1 más elevado con un intervalo 2.68 más bajo a 8.88 superior con un valor de p no significativo.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de naltrexona versus disulfiram coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol ([Anexo 5](#), [Tabla 62](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol²³⁸ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño. Los autores no realizaron análisis por grupos de diagnóstico pudiendo existir sesgos al generalizar los resultados al grupo diagnóstico más frecuente que es el de trastorno bipolar. El grupo de disulfiram no fue doble ciego, sino que se llevó en abierto.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram en la disminución del consumo de alcohol, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación sobre su uso (recomendación débil).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a disulfiram en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 36

¿Es eficaz la administración coadyuvante de naltrexona frente a la administración de disulfiram y naltrexona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁸ doble ciego en el que se definen cuatro ramas de tratamiento (naltrexona, disulfiram a una dosis de 250 mg/día, naltrexona más disulfiram y disulfiram más placebo) en una muestra de 66 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (siendo el trastorno bipolar el diagnóstico más frecuente -73%) y dependencia a alcohol. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los días consecutivos de abstinencia, el número total de abstinencia y el número de días de consumo (5 UBE o más) por semana.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

No existe evidencia sobre la mejoría en los síntomas del trastorno bipolar.

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Máximo* de días consecutivos de abstinencia fue de 67.6 días en el grupo de naltrexona mientras que el grupo naltrexona y disulfiram obtuvo un resultado mayor (1.6 mayor con un intervalo 17.46 inferior a 14.26 superior con un valor de p no significativo)
- *Total días de abstinencia*: el grupo de naltrexona obtuvo un resultado de 80.4 días y el grupo de naltrexona y disulfiram fue 3 puntos inferior con un intervalo 4.38 inferior a 10.38 superior con un valor de p no significativo.
- *Número de días de consumo elevado*: la puntuación del grupo de naltrexona fue de 2.75 días mientras que el grupo de naltrexona y disulfiram 3.31 más elevado (intervalo 9.41 inferior a 2.79 superior con valor de p no significativo)
- *Puntuación en la escala OCDS*: la puntuación del grupo naltrexona 8.4 frente al grupo de naltrexona y disulfiram que fue 2.4 puntos menor con un intervalo 5.69 más bajo a 10.49 superior con un valor de p no significativo.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de naltrexona versus naltrexona y disulfiram coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol ([Anexo 5, Tabla 63](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de naltrexona frente a naltrexona y disulfiram en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³⁸ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño. Los autores no realizaron análisis por grupos de diagnóstico pudiendo existir sesgos al generalizar los resultados al grupo diagnóstico más frecuente que es el de trastorno bipolar. El grupo de disulfiram no fue doble ciego, sino que se llevó en abierto.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a naltrexona más disulfiram para la disminución de los síntomas del trastorno bipolar.
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a naltrexona y disulfiram en la disminución del consumo de alcohol, por lo que no es posible efectuar la recomendación de ninguna de las estrategias (recomendación débil).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de naltrexona frente a naltrexona y disulfiram en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 37

¿Es eficaz la administración coadyuvante de disulfiram frente a la administración de disulfiram y naltrexona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de alcohol o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de alcohol?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁸ doble ciego en el que se definen cuatro ramas de tratamiento (naltrexona, disulfiram a una dosis de 250 mg/día, naltrexona más disulfiram y disulfiram más placebo) en una muestra de 66 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (siendo el trastorno bipolar el diagnóstico más frecuente -73%) y dependencia a alcohol. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces primarios fueron los días consecutivos de abstinencia, el número total de abstinencia y el número de días de consumo (5 UBE o más) por semana.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

No existe evidencia sobre la mejoría en los síntomas del trastorno bipolar.

2.2 Mejoría del consumo de alcohol

Los desenlaces que se tuvieron en cuenta tras las 12 semanas de seguimiento fueron los siguientes:

- *Máximo* de días consecutivos de abstinencia fue de 61.1 días en el grupo de disulfiram mientras que el grupo naltrexona y disulfiram obtuvo un resultado mayor (8.1 mayor con un intervalo 24.99 inferior a 8.79 superior con un valor de p no significativo)
- *Total días de abstinencia*: el grupo de disulfiram obtuvo un resultado de 78.8 días y el grupo de naltrexona y disulfiram fue 1.4 puntos inferior con un intervalo 7.34 inferior a 10.14 superior con un valor de p no significativo.
- *Número de días de consumo elevado*: la puntuación del grupo de disulfiram fue de 4.16 días mientras que el grupo de naltrexona y disulfiram 1.19 más elevado (intervalo 9.41 inferior a 5.6 superior con valor de p no significativo)
- *Puntuación en la escala OCDS*: la puntuación del grupo disulfiram 5.3 frente al grupo de naltrexona y disulfiram que fue 0.7 puntos menor con un intervalo 7.29 más bajo a 5.89 superior con un valor de p no significativo.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en los desenlaces empleados para valorar el efecto de disulfiram versus naltrexona y disulfiram coadyuvante para mejorar la sintomatología del consumo de alcohol ([Anexo 5, Tabla 64](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

No existen desenlaces analizados para valorar la mejoría en variables pragmáticas y de funcionalidad.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de coadyuvante de disulfiram frente a naltrexona y disulfiram en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a alcohol ²³⁸ es MUY BAJA. En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es muy pequeño. Los autores no realizaron análisis por grupos de diagnóstico pudiendo existir sesgos al generalizar los resultados al grupo diagnóstico más frecuente que es el de trastorno bipolar. El grupo de disulfiram no fue doble ciego, sino que se llevó en abierto.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a naltrexona más disulfiram para la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar.
- No existe diferencia en la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a naltrexona y disulfiram en la disminución del consumo de alcohol, por lo que no es posible efectuar la recomendación de ninguna de las estrategias (recomendación débil).
- No existe evidencia sobre la eficacia de la administración coadyuvante de disulfiram frente a naltrexona y disulfiram en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales.

Pregunta 38

¿Es eficaz la administración coadyuvante de citicolina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de cocaína?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²³⁹ doble ciego con pacientes ambulatorios en los que se añade citicolina (2000 mg/día) al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I, II y Trastorno Esquizoafectivo con dependencia a cocaína. Se trata de pacientes ambulatorios con una mayor proporción de pacientes en fase depresiva (22/44) que (hipo)maníacos (17/44) o eutímicos (5/44). Se realizó un seguimiento durante 14 semanas. Los desenlaces se determinaron con las escalas IDS-SR, YMRS, controles de orina de cocaína y el test RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning).

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de la puntuación en la escala de sintomatología maníaca expresada mediante la escala YMRS y la modificación de la puntuación de sintomatología depresiva expresada mediante la escala IDS-SR.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo en el grupo de intervención ni en la puntuación de la sintomatología maníaca ni en la puntuación de la sintomatología depresiva ([Anexo 5](#), [Tabla 65](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejoría del consumo de cocaína

Se consideró como desenlace los controles de orina de cocaína realizados en las 14 semanas de seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (placebo) y el de intervención (citicolina), presentando el grupo de citicolina un OR =2.18 (IC 95% 0.64-7.40 p=NS) para la mejora en los resultados de los test de control de cocaína en orina ([Anexo 5](#), [Tabla 66](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideraron como desenlaces de las variables pragmáticas y funcionales el tiempo que los pacientes permanecieron en el estudio, las evaluaciones completadas, la adherencia al tratamiento, los efectos adversos (explorados mediante escalas de síntomas somáticos PRD-III), el test RAVLT (total de palabras, lista de palabras alternativas y recuerdo a largo plazo)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces entre el grupo control (placebo) y el grupo intervención (citicolina) (Anexo 5, Tabla 67).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de citicolina en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a cocaína²³⁹ es MUY BAJA. En primer lugar, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, hay una proporción sustancialmente mayor de sujetos que entraron en el estudio en fase depresiva frente a (hipo)manía o eutimia en el grupo de intervención. En segundo término, el tamaño muestral fue pequeño (n=44). En tercer lugar, a pesar de una muestra pequeña de pacientes (n=44), los pacientes fueron reclutados en diferentes tipos de episodios. Por último, existe una heterogeneidad en los diagnósticos: Trastorno bipolar I (35/44), Trastorno Bipolar II (3/44) y Trastorno Esquizoafectivo (6/44).

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la disminución del consumo de cocaína, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).

Pregunta 39

¿Es eficaz la administración coadyuvante de citicolina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de metanfetamina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de metanfetamina?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²⁴⁰ doble ciego con pacientes ambulatorios en los que se añade citicolina (2000 mg/día en titulación progresiva) al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes (n=48) con Trastorno Bipolar tipo I, II, No Especificado, Trastorno Esquizoafectivo en fase depresiva y pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con dependencia a metanfetamina (con consumos en las últimas 2 semanas). Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. Los desenlaces se determinaron con las escalas IDS-SR, consumos referidos y controles de orina (realizados cada 2 semanas) y el test HVLT (Hopkins Auditory Verbal Learning).

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideró como desenlace en la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar, la modificación de la puntuación en la escala de sintomatología depresiva expresada mediante la escala IDS-SR.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y en el grupo de intervención en la puntuación de la sintomatología depresiva (una puntuación media de 6.9 más baja (CI 95% -13.83+0.03 p=0.06) ([Anexo 5](#), [Tabla 68](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejoría del consumo de metanfetamina

Se consideró como desenlace los controles de orina de cocaína realizados en las 10 semanas de seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (placebo) y el de intervención (citicolina), presentando el grupo de citicolina un OR =1.47 (IC 95% 0.46-4.75 p=NS) para la mejora en los resultados de los test de control de cocaína en orina ([Anexo 5](#), [Tabla 69](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideraron como desenlaces de las variables pragmáticas y funcionales el número de evaluaciones completadas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces entre el grupo control (placebo) y el grupo intervención (citicolina) con un OR 3.67 (IC 95% 0.87-15.52 p=0.09) ([Anexo 5](#), [Tabla 70](#)).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de citicolina en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a metanfetamina²⁴⁰ es MUY BAJA. En primer lugar, tan solo un tercio de la muestra son pacientes con Trastorno Bipolar. En segundo término, la tasa de abandonos es muy elevada (completaron el estudio el 14% en el grupo control y 41% del grupo intervención). En tercer lugar, el grupo intervención recibían a nivel basal más tratamiento antidepresivo lo que podría explicar la mejoría en los síntomas depresivos. En cuarto lugar, aunque inicialmente se define como desenlace de variable pragmática y funcional la valoración neuropsicológica mediante el test HVLT, no se disponen de resultados. Por último, el tamaño muestral es pequeño.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la disminución del consumo de metanfetamina, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de citicolina frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y funcionales, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).

Pregunta 40

¿Es eficaz la administración coadyuvante de lamotrigina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de cocaína o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de cocaína?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ²⁴¹ doble ciego con pacientes ambulatorios en los que se añade lamotrigina (200 mg/día) al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes (n=112) con Trastorno Bipolar tipo I, II o No Especificado en fase depresiva o mixto (90% fueron reclutados en fase depresiva) con dependencia a cocaína. Los pacientes fueron seguidos durante 10 semanas. Los desenlaces se determinaron con métodos TLFB (encuesta retrospectiva), el craving se determinó con encuesta específica, se realizaron test de orina. Los síntomas anímicos se determinaron semanalmente mediante HRSD17, QIDS-S, YMRS Y PRD-III. La adherencia al tratamiento se determinó por el número de comprimidos consumidos.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

En el estudio se evalúan los síntomas maníacos (YMRS) y los depresivos (QIDS-SR y HRSD).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención ni para la sintomatología maníaca ni para la sintomatología depresiva ([Anexo 5](#), [Tabla 71](#)).

Calidad moderada

2.2 Mejoría del consumo de cocaína

Se consideró como desenlace los controles de orina de cocaína realizados en las 10 semanas de seguimiento, cantidad de dólares gastados en cocaína y los resultados de CCQ

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (placebo) y el de intervención (lamotrigina), presentando el grupo de lamotrigina un OR =1.67 en la semana 1 y 1.72 en la semana 10 con un valor de p no significativo para la probabilidad de test de orina positivo

Calidad moderada

Se encontraron diferencias significativas en la cantidad de dinero gastada en cocaína y la diferencia en la puntuación CCQ entre el grupo control y el grupo intervención ([Anexo 5](#), [Tabla 72](#)).

Calidad moderada

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideraron como desenlaces de las variables pragmáticas y funcionales la adherencia al tratamiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace adherencia al tratamiento entre el grupo control (placebo) y el grupo intervención (lamotrigina) con un OR 0.96 (IC 95% 0.23-4.05 p=NS) ([Anexo 5](#), [Tabla 73](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a cocaína ²⁴¹ es MODERADA. En este estudio se asegura la aleatorización y realizan previamente un cálculo del tamaño muestral. Realizan un análisis estadístico complejo “random regression analysis” con resultados múltiples. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes presentaron en el momento del reclutamiento sintomatología depresiva.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existen diferencias en la eficacia de la administración de lamotrigina frente a placebo en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- Existe evidencia sobre la eficacia de la administración de lamotrigina en la disminución del consumo de cocaína, por lo que es posible efectuar la recomendación de su uso en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar y trastorno por uso de cocaína (recomendación débil).

-
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de lamotrigina frente a placebo en la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad, por lo que no se puede realizar ninguna recomendación (recomendación débil).

Pregunta 41

¿Es eficaz la administración coadyuvante de quetiapina frente a risperidona para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de psicoestimulantes o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de psicoestimulantes?

1.Introducción

Se ha identificado un ECA ²⁴² doble ciego con pacientes ambulatorios en los que se añade a su tratamiento habitual quetiapina (100-600 mg/día con una dosis media de 303.6+/-151.9) frente a risperidona (1-6 mg/día con una dosis media de 3.1 +/- 1.2 mg/día) en pacientes (n=80) con Trastorno Bipolar tipo I (80%) o II con episodio actual maníaco, hipomaníaco o mixto (YMRS >9) y que presentan dependencia a cocaína o metanfetamina con craving actual (SCQ-10 > 10) Los pacientes fueron seguidos durante 20 semanas. Los desenlaces se determinaron con escalas YMRS, IDS-30, SCQ-10, PRD-III (eventos adversos y síntomas somáticos) y urinocontroles semanales.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se toma como desenlace de la mejoría de la sintomatología del trastorno bipolar la puntuación de las escalas sintomáticas YMRS y la IDS-30. Con el modelo de análisis mixto los dos grupos mejoran pero no hay diferencias significativas para ellos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención para la remisión de la sintomatología depresiva con un OR 1.01 (IC 95% 0.36-2.82 p=NS) ([Anexo 5](#), [Tabla 74](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejoría del consumo de psicoestimulantes

Se consideró como desenlace los urinocontroles realizados en las 20 semanas de seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (risperidona) y el de intervención (quetiapina), presentando el grupo de quetiapina un porcentaje medio 10% mayor que el grupo risperidona (22%) con un rango de 6.01% a 26.01% (Anexo 5, Tabla 75).

Calidad baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideraron como desenlaces de las variables pragmáticas y funcionales la puntuación en la escala PRD-III (efectos adversos somáticos)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace PRD-III entre el grupo control (risperidona) y el grupo intervención (quetiapina) (Anexo 5, Tabla 76).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia del uso de quetiapina frente a risperidona en pacientes con trastorno bipolar y dependencia a psicoestimulantes²⁴² es MUY BAJA. En primer lugar, cuenta con una muestra demasiado pequeña sin un análisis de potencia para detectar diferencias entre dos tratamientos activos. En segundo lugar, carece de una rama de placebo para interpretar adecuadamente el efecto de la intervención. En tercer lugar, se produce una escasa inclusión de los pacientes (651 pasan el screening pero tan solo 80 llegan a aleatorizarse y tomar al menos una dosis del tratamiento) En cuarto lugar, existe una elevada tasa de pérdidas (tan sólo el 15% de los sujetos completan las 20 semanas de seguimiento). Por último, el laboratorio Astra-Zeneca participó en el estudio proporcionando la quetiapina.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- No existen diferencias en la eficacia de la administración de quetiapina frente a risperidona en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existe evidencias sobre la eficacia de la administración de quetiapina frente a risperidona en la disminución del consumo de psicoestimulantes, por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- No existen diferencias en la eficacia de la administración de quetiapina frente a risperidona en la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad, por lo que no se puede realizar ninguna recomendación (recomendación débil).

Pregunta 42

¿Es eficaz la administración coadyuvante de vareniclina para la disminución de los síntomas de trastorno bipolar, para la disminución del consumo de nicotina o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar y consumo de nicotina?

1. Introducción

Se ha identificado un ECA ¹⁰ sobre el efecto de la administración durante 12 semanas de vareniclina en el consumo de nicotina. Los desenlaces se determinaron mediante auto-informes y mediante el nivel de CO en aire expirado. En ambos estudios el comparador fue el placebo.

En el [Anexo 4](#), [Tablas 11-13](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejoría de la sintomatología del Trastorno Bipolar

Se consideraron como desenlaces la puntuación de los síntomas maníacos medida a través de la escala YMRS, la puntuación de los síntomas depresivos (escala MADRS), el ánimo depresivo como efecto adverso, la puntuación de la sintomatología ansiosa (escala HARS) y el estado clínico general (escala CGI) a las 12 y 24 semanas. Todos los pacientes incluidos debían encontrarse eutímicos al inicio del estudio ¹⁰, siendo los criterios de inclusión una puntuación en YMRS y MADRS <8

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la puntuación de la manía (YMRS) ni depresión (MDRS) ni ansiedad (HARS) ni en la impresión clínica global (CGI) ni en el ánimo depresivo como efecto adverso (OR 4.7 IC 95% 0.91-24.36 p=0.06) ([Anexo 5](#), [Tabla 77](#)).

Calidad baja

2.2 Mejoría del consumo de nicotina

Se consideró como desenlace principal la abstinencia definido como 7 días sin fumar ¹⁰ referido por el paciente y verificado por niveles de CO expirado < 10 ppm a las 12 semanas. Otros desenlaces fueron la abstinencia durante 4 semanas consecutivas (también autoreportado y verificado por niveles de CO) y el mantenimiento a las 24 semanas de aquellos que habían sido abstinentes a las 12 semanas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Vareniclina y el grupo Placebo cuando la abstinencia (7 días abstinentes) se midió al final del período de 12 semanas de tratamiento activo (OR=8.13 IC 95% 2.03-32.53, p<0.002. NNT=3), la abstinencia durante 4 semanas (OR=4.77 IC 95% 1.17-19.4, p=0.03) y la reducción de niveles de CO (OR 2.91 IC 95% 1.04-8.54 p=0.004) sin existir diferencias significativas entre la vareniclina y el placebo cuando se midió la abstinencia a las 24 semanas (OR 3.24 IC 95% 0.6-17.56, p=NS), la reducción de uso de cigarrillos en la última semana (OR 2.34 IC 95% 0.6-8.08, p=NS) ([Anexo 5](#), [Tabla 78](#)).

Calidad moderada

Calidad baja

2.3 Mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad

Se consideraron como desenlaces la tasa de abandonos a las 24 semanas y los efectos adversos (concretamente los sueños anormales).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Vareniclina y el grupo Placebo cuando el desenlace “sueños anormales” se midió al final del período de 12 semanas de tratamiento activo (OR=3.08 IC 95% 1.06-8.9, p<0.03).

Calidad moderada

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandonos (OR=0.65 IC 95% 0.2-2.05, p=NS) ([Anexo 5](#), [Tabla 79](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia fue BAJA ya que solo cuenta con un estudio¹⁰ ya que la fase de doble ciego fue realmente de 12 semanas aunque el periodo de seguimiento se extendió a 24. Todos los sujetos recibieron consejo para dejar de fumar durante 15 minutos cada visita (los investigadores habían recibido formación siguiendo los pasos del consejo cognitivo-conductual) El tamaño de la muestra es pequeño para estudiar efectos secundarios, especialmente la aparición de descompensaciones psicopatológicas (aunque se detecta ya una tendencia a la aparición de sintomatología depresiva). Por último, fue un estudio desarrollado en dos centros.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 4](#))

- No existe diferencia en la eficacia de la administración de vareniclina frente placebo en la mejoría de los síntomas del trastorno bipolar (aunque se detecta una tendencia en la sintomatología depresiva), por lo que no es posible efectuar ninguna recomendación (recomendación débil).
- La Vareniclina fue más eficaz que el placebo para el desenlace abstinencia (7 días sin fumar), para el mantenimiento de la abstinencia durante 4 semanas y para la reducción de los niveles

de CO a las 12 semanas del tratamiento activo, por lo que **recomendamos** su utilización en estos pacientes con una fuerza débil dados los datos de seguridad (la Vareniclina presentó mayor tasa de efectos adversos (“sueños anormales”) que el grupo de placebo por lo que se recomienda considerar los riesgos) (recomendación débil).

Pregunta 43

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del Trastorno Bipolar o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con Trastorno Bipolar y consumo de sustancias?

1. Introducción

En relación al trastorno bipolar y su comorbilidad con el trastorno por consumo de sustancias, no se ha encontrado ningún meta-análisis sobre esta cuestión. Únicamente hay disponibles dos estudios RCT. En el primero analizan la eficacia de la utilización de la terapia de grupo o consejo de drogas en grupo en pacientes con trastorno bipolar y dependencia de sustancias ²³² y en el segundo la utilización de la terapia de grupo integrada en pacientes bipolares con dependencia de sustancias ²⁴³.

La terapia de grupo integrada es una terapia que se ha desarrollado para aquellos pacientes bipolares que al tiempo consumen sustancias, existiendo manual de tratamiento del mismo. Incluye los componentes de:

- 1) Regla de recuperación principal (pase lo que pase, no beba, no consuma sustancias, y tome la medicación que le han prescrito cada día, ¡pase lo que pase!
- 2) Evite los disparadores del consumo cuando le sea posible, no se enfrente solo a ellos, distráigase de ellos afrontándolos activamente o evitándolos.
- 3) Combata el pensamiento depresivo con el pensamiento de recuperación.
- 4) Intente ver aspectos desde el punto de vista de otras personas para desarrollar relaciones saludables.
- 5) Trabaje para aceptar su enfermedad y céntrese en cómo debe cuidarse de sí mismo.
- 6) Conozca los signos tempranos de advertencia de la aparición de un episodio del estado de ánimo y busque cuanto antes ayuda para el mismo.
- 7) Practique decir “no” a las sustancias y al alcohol.
- 8) Acuda a un grupo de autoayuda para apoyar su proceso de recuperación.
- 9) Tome la medicación que le han prescrito cada día.
- 10) Elija un pensamiento de recuperación sobre un pensamiento de recaída.
- 11) Cuídese a sí mismo (practicando la higiene de sueño y evitando conductas sexuales de riesgo).

En el estudio de Weiss et al. ²³² de 105 potenciales pacientes con trastorno bipolar y TUS, 62 fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos, dado que 31 no completaron la evaluación, 12 no cumplieron todos los criterios de inclusión y el resto no participó por distintos motivos. Los grupos

fueron 1) el que recibió terapia de grupo integrada (n=31), y 2) el que recibió consejo sobre sustancias en grupo (n=31). Esto se hizo a lo largo de 20 sesiones. A su vez de los dos grupos experimentales, del primero abandonaron 7 el tratamiento y del segundo 14. Al tiempo que recibían la intervención psicológica también estaban tomando medicación para su trastorno bipolar, la mayoría valproato (n=19, 30.6%), seguido de litio (n=15, 24.2%); alrededor de la mitad recibían más de un estabilizador del estado de ánimo. En este estudio evaluaron el descenso en el consumo de sustancias y el descenso en los problemas de estado de ánimo, mediante la escala de depresión de Hamilton, la escala de manía de Young y las semanas enfermo.

En el estudio de Weiss et al.²⁴³ tiene como objetivo replicar el estudio anterior, pero esta vez en vez de utilizar 20 sesiones lo redujeron a 12. En este caso de los 131 potenciales pacientes se redujeron, una vez aplicados los criterios de exclusión o de los que no quisieron participar, a 61 que fueron asignados como en el estudio anterior a un grupo de terapia de grupo integrado (N=31) o a un grupo de consejo de sustancias en grupo (N=30). En ambos grupos 6 abandonaron el tratamiento. La duración del tratamiento de las 11 sesiones fue de 3 meses. El seguimiento de este estudio fue de 3 meses. Los resultados se analizaron en el descenso del consumo de sustancias y del descenso en el porcentaje de episodios maníacos y depresivos y de las puntuaciones en la escala de depresión de Hamilton y en la Escala de Mania de Young.

Como en el estudio anterior, al tiempo que recibían este tratamiento psicológico estaban medicados con valproato (29.5%), litio (27.9%), olanzapina (16.4%), etc. Un tercio de los pacientes tomaban dos o más fármacos estabilizadores de su estado de ánimo.

2. Desenlaces

2.1. Mejora del consumo de sustancias

En el estudio de Weiss et al.²³² el consumo de sustancias descendió durante el tratamiento, en relación a la línea base, en el grupo de terapia de grupo integrada en comparación con el consejo de sustancias en grupo (para cualquier sustancia, $z=-6.47$, $p<.001$; para alcohol, $z=-4.26$, $p<.001$; intoxicación por alcohol, $z=-2.71$, $p<.01$; ASI-alcohol, $z=-5.45$, $p<.001$). En el seguimiento a los tres meses se mantenía dicha diferencia ((para cualquier sustancia, $z=-6.21$, $p<.001$; para alcohol, $z=-5.41$, $p<.001$; intoxicación por alcohol, $z=-5.53$, $p<.001$; ASI-alcohol, $z=-3.88$, $p<.001$).

En el estudio de Weiss et al.²⁴³, en donde replicaron el estudio anterior, pero en este caso en 11 sesiones en vez de las 20 del estudio anterior, no encontraron mejoras en el consumo de sustancias ni al final del tratamiento ni en el seguimiento de 3 meses., con la excepción de la puntuación del ASI-Alcohol en el seguimiento de 3 meses ($p<.05$), cuando se comparaban ambos grupos entre sí, y en el menor número de días de consumo de cualquier sustancia a los 3 meses ($p<.10$) entre los dos grupos entre sí. Lo que sí se encontraba era que había diferencias significativas en el descenso del consumo de sustancias, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento en cada uno de los grupos considerados de modo independiente. Esto indica que ambos tratamientos producen una reducción significativa en el consumo de sustancias pero que apenas existen diferencias entre ambos grupos de comparación.

2.2. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HRSD de Hamilton y Escala de Manía de Young)

En el estudio de Weiss et al.²³² las puntuaciones en las escalas de depresión (HRSD de Hamilton) y la Escala de Manía de Young descendieron significativamente. Así, las puntuaciones de éstas descendieron durante el tratamiento, en relación a la línea base, en el grupo de terapia de grupo integrada en comparación con el consejo de sustancias en grupo (para la escala HRSD de Hamilton, $z=4.41$, $p<.001$; $z=4.23$, $p<.001$ para la Escala de Manía de Young). En el seguimiento a los tres meses se mantenía dicha diferencia ($z=6.48$, $p<.001$ para la HRSD de Hamilton; $z=-2.43$, $p<.05$ para la Escala de Manía de Young).

En el estudio de Weiss et al.²⁴³ no se encontraron diferencias entre los dos grupos entre sí en la escala HRSD de depresión ni en la Escala de Manía de Young ni al final del tratamiento ni en el seguimiento de 3 meses. Lo que sí encontraron fue que había diferencias significativas en el descenso de las puntuaciones de depresión y manía, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento de 3 meses en cada uno de los grupos considerados de modo independiente. Esto indica que ambos tratamientos producen una reducción significativa en las puntuaciones de depresión y manía que apenas existen diferencias entre ambos grupos de comparación. La única diferencia relevante que apareció fue que descendía el porcentaje de episodios depresivos al final del tratamiento ($p<.10$) en la terapia de grupo integrada en relación al consejo sobre sustancias en grupo.

3. Calidad de la Evidencia

En este apartado se incluyeron dos estudios que compararon dos intervenciones diferentes, terapia de grupo integrada y consejo sobre sustancias en grupo.

La calidad de la evidencia del tratamiento evaluado indica en un estudio, con 20 sesiones, que mejora los síntomas depresivos, de manía y reduce el consumo de sustancias. Pero el tamaño de la muestra es bajo lo que no permite llegar a conclusiones consistentes. Además, el segundo estudio, con 11 sesiones, no viene a encontrar diferencias significativas en casi ninguna comparación y alguna de las indicadas está al nivel de significación de 0.10.

En resumen, el nivel de calidad de los estudios es baja.

4. Recomendaciones (Algoritmo 4)

- En los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por consumo de sustancias los datos de eficacia de los dos estudios existentes sobre utilizar terapia de grupo integrada son de calidad baja. Indican que son estudios prometedores pero que precisan más investigación (recomendación débil).

8

Tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con TDAH y un Trastorno por Uso de Sustancias

8.A. INTRODUCCIÓN

¿Los pacientes con un TDAH consumen sustancias?

La comorbilidad entre el trastorno por uso de sustancias (TUS) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es frecuente. Un meta-análisis reciente de estudios epidemiológicos, mayoritariamente realizados en Estados Unidos indica que alrededor del 23% de los pacientes con TUS presentan un TDAH comórbido ²⁴⁴. En Europa, las tasas de prevalencia de TDAH en pacientes vinculados a centros de tratamiento de adicciones varían entre el 5,4% encontrado en Hungría y el 31,3% encontrado en Noruega ²⁴⁵. En España, un 9,2% de los pacientes con TUS presentan TDAH comórbido ²⁴⁵. Estas tasas de prevalencia son mayores que las encontradas en la población general adulta, que se estiman entre el 2,5% y el 4% ^{246,247}. Asimismo, la prevalencia de TUS a lo largo de la vida en pacientes con TDAH es aproximadamente el doble de la de los controles sin este trastorno ^{248,249}. Así, se ha descrito que a lo largo de la vida hasta un 50% de los pacientes adultos con TDAH pueden presentar un trastorno por uso de cannabis ²⁵⁰, un 45% un trastorno por uso de alcohol ²⁵¹, un 40% una dependencia de nicotina ²⁵², un 21% una dependencia de cocaína ²⁵³ y un 30% una dependencia de otras sustancias ²⁵⁴.

¿Cuáles son las razones del elevado consumo de sustancias en pacientes con un TDAH?

El mecanismo de la asociación entre el TUS y el TDAH no está totalmente dilucidado. El TDAH podría ser un factor de riesgo de TUS y en este sentido se han propuesto, como mínimo, dos teorías que podrían explicar esta relación. Según la primera teoría, el factor que relacionaría ambos trastornos sería la impulsividad. La dificultad para controlar los impulsos propia de los pacientes con TDAH llevaría a un aumento del consumo de sustancias de abuso y, consecuentemente, a un riesgo aumentado de desarrollar un TUS ²⁵⁵. Según la segunda teoría los pacientes con TDAH consumirían sustancias porque éstas mejoran los síntomas del TDAH y con el uso repetido de estas sustancias se desarrollaría una dependencia a las mismas. Es lo que se conoce como hipótesis de la automedicación ^{256,257}. En ambos casos la administración de medicamentos que mejoren los síntomas de TDAH podría disminuir el consumo de sustancias. En el primer caso porque, en la medida que los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH disminuyen la impulsividad ^{258,259}, mejorarían el auto-control y disminuirían el consumo de sustancias. En el segundo caso, al mejorar los síntomas de TDAH con el tratamiento farmacológico, la automedicación con sustancias de abuso no sería necesaria con lo que disminuiría su consumo.

¿Cuáles son las consecuencias del elevado consumo de sustancias en pacientes con un TDAH?

La presencia de TDAH tiene una influencia negativa sobre el TUS. Los pacientes con TDAH tienen un inicio más precoz en el consumo de sustancias ²⁶⁰ y un TUS de mayor gravedad ^{261,262}. Además, estos pacientes presentan un peor pronóstico como lo demuestra que las recaídas en el consumo de

sustancias y el abandono del tratamiento sean más frecuentes entre los pacientes con TDAH ^{263,264}. Así mismo, el consumo de sustancias en pacientes con TDAH aumenta el riesgo de conductas delictivas ²⁶⁵ y el de muerte por accidentes asociada al TDAH ²⁶⁶.

Necesidad de la Guía ¿Cuál es el abordaje terapéutico de los pacientes con un TDAH y un consumo de sustancias?

Varios fármacos han demostrado ser eficaces en la mejora de los síntomas de TDAH en adultos ²⁶⁷⁻²⁷¹. Estos fármacos se clasifican en dos grupos: los Psicoestimulantes, que incluyen el Metilfenidato y los derivados anfetamínicos, y los no Psicoestimulantes, que incluyen la Atomoxetina, la clonidina, la guanfacina y el bupropion. En España, el único medicamento autorizado para el tratamiento de inicio del TDAH en adultos es la Atomoxetina. El Metilfenidato y la Lisdexanfetamina se pueden utilizar como tratamiento de continuación en pacientes adultos que haya iniciado estos fármacos previamente ²⁷².

Aun disponiendo de distintos tratamientos eficaces para el TDAH, en la práctica clínica es inhabitual que los pacientes con TDAH y dependencia de sustancias comórbida reciban tratamiento farmacológico para el TDAH ^{273,274}. Existen dos posibles explicaciones a este hecho. En primer lugar, las evidencias de eficacia del tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes con una dependencia comórbida han sido escasas y poco consistentes ^{275,276}. Mientras algún estudio muestra que el tratamiento farmacológico mejora los síntomas de TDAH ²⁷⁷ otros no encuentran diferencias con placebo ²⁷⁸. Asimismo, en ocasiones se observan mejoras en el consumo de la sustancia de abuso ²⁷⁸ y en otras no ²⁷⁹. La segunda posibilidad sería la prudencia, por parte de los médicos, de utilizar medicamentos para el tratamiento del TDAH en pacientes duales pues los fármacos más eficaces son los Psicoestimulantes ²⁸⁰, que son medicamentos que presentan efectos euforizantes y potencial de abuso ²⁸¹. Estos fármacos además podrían desencadenar y aumentar el uso de sustancias ²⁸². También existen dudas acerca de la seguridad de estos fármacos, especialmente del Metilfenidato ya que podría incrementar los efectos cardiovasculares de algunas sustancias como la cocaína ²⁸³.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de pacientes adultos con TDAH y TUS, principalmente nicotina, cannabis, alcohol y cocaína, TUS y las consecuencias negativas de esta comorbilidad es necesario evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas disponibles para poder formular recomendaciones terapéuticas específicas que contribuyan a mejorar el tratamiento que se puede proporcionar a estos pacientes.

8.B. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 44

¿Son eficaces los fármacos No-estimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de alcohol y el abandono del tratamiento en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol? ¿Son seguros los fármacos No-estimulantes en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol?

1. Introducción

Se identificó un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evaluó la eficacia de Atomoxetina en comparación con placebo en pacientes adultos con TDAH y dependencia de alcohol ²⁷⁷.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como 1) cambio en la gravedad de los síntomas de TDAH a lo largo del estudio evaluado por el investigador mediante la escala Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Investigator Symptom Rating Scale (AISRS), 2) cambio en la gravedad de los síntomas de TDAH a lo largo del estudio evaluado por el paciente mediante la escala Adult ADHD Self-Report scale (ASRS), y 3) cambio en la impresión clínica de gravedad a lo largo del estudio evaluada mediante la escala Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) y 4) mejora de la impresión clínica al final del estudio evaluada mediante la escala Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I).

La mejora del consumo de alcohol se definió como 1) cambio en el número de días sin consumo de alcohol a lo largo del estudio evaluada mediante la entrevista estructurada Time Line Follow-Back (TLFB), 2) cambio en el número de consumos de alcohol por día de consumo a lo largo del estudio evaluada mediante la entrevista estructurada TLFB y 3) proporción de pacientes con abstinencia autoreportada evaluada mediante la entrevista estructurada TLFB al final del estudio. La mejora del *craving* de alcohol se definió como el cambio en el *craving* de alcohol a lo largo del estudio evaluado mediante la escala Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS).

Este estudio también avaluó el abandono del tratamiento, que se definió como la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo, y la seguridad, que se definió como la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos (EA) y 2) el número de pacientes que presentaron algún EA.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 14](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 147 pacientes con TDAH y dependencia de alcohol durante 12 semanas ²⁷⁷. El cambio en la gravedad del TDAH a lo largo del estudio fue significativamente mayor con Atomoxetina que con placebo, tanto si el evaluador era el investigador (**1 ECA; n=147; MD -5.30, IC95% -9.51 a -1.09; p=0.01**) como el paciente (**1 ECA; n=147; MD -4.60 IC95% -8.76 a -0.44; p=0.03**). La mejora de la impresión clínica al final del estudio también fue significativamente mayor con Atomoxetina que con placebo (**1 ECA; n=147; MD -0.50 IC95% -0.87 a -0.13; p=0.008**). En cambio, no se encontraron diferencias entre Atomoxetina y placebo en la impresión clínica de gravedad a lo largo del estudio (**1 ECA; n=147; MD -0.30, IC95% -0.67 a 0.07**) ([Anexo 5, Tabla 80](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejora del consumo de alcohol evaluado mediante la utilización de autoinformes (TLFB)

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 147 pacientes con TDAH y dependencia de alcohol durante 12 semanas ²⁷⁷. No se encontraron diferencias entre Atomoxetina y placebo en el número de días con abstinencia autoreportada a lo largo del estudio (**1 ECA; n=147; MD 0.10, IC95% 0.00 a 0.20**), en el número de consumos de alcohol por día de consumo (**1 ECA; n=147; MD -0.50, IC95% -1.45 a 0.45**), ni en la proporción de pacientes con abstinencia autoreportada al final del estudio (**1 ECA; n=140; OR 1.44, IC95% 0.31 a 6.67**) ([Anexo 5, Tabla 81](#)).

Calidad muy baja

2.3 Mejora del *craving* de alcohol evaluado mediante la utilización de cuestionarios autoadministrados (OCDS)

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 147 pacientes con TDAH y dependencia de alcohol durante 12 semanas ²⁷⁷. La disminución del *craving* de alcohol fue significativamente mayor con Atomoxetina que con placebo (**1 ECA; n=147; MD -2.60, IC95% -4.64 a -0.56; p=0.01**) ([Anexo 5, Tabla 81](#)).

Calidad muy baja

2.4 Abandono del tratamiento

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó el abandono del tratamiento con Atomoxetina en comparación con placebo en 147 pacientes con TDAH y dependencia de alcohol durante 12 semanas ²⁷⁷. El abandono del tratamiento fue significativamente mayor con Atomoxetina que con placebo (**1 ECA; n=147; OR 2.22, IC95% 1.15 a 4.31; p=0.02**) ([Anexo 5](#), [Tabla 82](#)).

Calidad baja

2.5 Seguridad

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la seguridad de la Atomoxetina en comparación con placebo en 147 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas ²⁷⁷. No se encontraron diferencias entre Atomoxetina y placebo en la proporción de pacientes que abandonaban el tratamiento por EA (**1 ECA; n=147; OR 3.93, IC95% 0.79 a 19.60**) ni en el número de pacientes que presentaban algún EA (**1 ECA; n=147; OR 1.82, IC95% 0.77 a 4.29**) ([Anexo 5](#), [Tabla 83](#)).

Calidad baja o muy baja

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, que comparó Atomoxetina con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Atomoxetina para la mejora de los síntomas de TDAH, del consumo y *craving* de alcohol y del abandono del tratamiento y para la seguridad en pacientes adultos con TDAH y dependencia de alcohol fue BAJA o MUY BAJA por dos motivos: 1) por la imprecisión de los resultados ya que sólo existe un estudio con una muestra pequeña, que afectó a todas las variables del estudio y 2) el estudio presentaba un elevado riesgo de sesgo de desgaste (el 46% de pacientes abandonaron el estudio) que afectó a las variables de eficacia sobre el TDAH, a las de consumo de alcohol y a la variable de seguridad “número de pacientes que presentaron algún EA”.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 5](#))

- En pacientes con TDAH y dependencia de alcohol no parecen existir diferencias entre la Atomoxetina y placebo en la impresión clínica de gravedad, pero la Atomoxetina demostró ser más eficaz que el placebo en la mejora de la gravedad de los síntomas de TDAH y en la mejora de la impresión clínica. Por lo tanto, se recomienda la Atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).

-
- En pacientes con TDAH y dependencia de alcohol la Atomoxetina parece ser más eficaz que el placebo en la disminución del *craving* de alcohol. Sin embargo, no parecen existir diferencias entre Atomoxetina y placebo en el consumo autoreportado de alcohol. Por lo tanto, se recomienda la Atomoxetina para mejorar el *craving* de alcohol (recomendación débil) pero no se recomienda la Atomoxetina para mejorar el consumo de alcohol (recomendación débil).
 - En pacientes con TDAH y dependencia de alcohol la Atomoxetina se asoció con un mayor abandono del tratamiento que el placebo. Por lo tanto, se desaconseja la Atomoxetina para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación débil).
 - En pacientes con TDAH y dependencia de alcohol no parecen existir diferencias entre Atomoxetina y placebo en el abandono del tratamiento por EA ni el número de pacientes que presentan algún EA. Por lo tanto, la Atomoxetina parece segura y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 45

¿Son eficaces los fármacos No-estimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de cannabis y el abandono del tratamiento en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis? ¿Son seguros los fármacos No-estimulantes en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis?

1. Introducción

Se identificó un único ECA que evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en pacientes adultos con TDAH y dependencia de cannabis ²⁷⁹.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como 1) cambio en la gravedad de los síntomas de TDAH a lo largo del estudio evaluado por el investigador mediante la escala Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS), 2) cambio en la gravedad de los síntomas de TDAH a lo largo del estudio evaluado por el paciente mediante la escala Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) y 3) mejoría clínica al final del estudio evaluada mediante la escala CGI-I.

La mejora del consumo de cannabis se definió como 1) número de días sin consumo de cannabis a lo largo del estudio evaluado mediante la entrevista TLFB y 2) número de análisis de orina negativos a lo largo del estudio. La mejora del *craving* de cannabis se definió como el cambio en el *craving* de cannabis a lo largo del estudio evaluado mediante el cuestionario Marijuana Craving Questionnaire (MCQ).

Este estudio también avaluó el abandono del tratamiento y la seguridad, que se definió como 1) el abandono del tratamiento por EA y 2) la proporción de pacientes que presentaron algún EA.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 14](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas ²⁷⁹. La Atomoxetina fue significativamente más eficaz que el placebo para la mejora de la impresión clínica al final de estudio (**1 ECA; n=38; MD -0.63, IC95% -1.15 a -0.11; p=0.02**), pero en cambio no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la mejora de la gravedad de los síntomas de TDAH a lo largo del estudio, tanto si el evaluador era el investigador (**1 ECA; n=38; MD-2.49, IC95% -7.36 a 2.38**) como el paciente (**1 ECA; n=38; MD -4.00, IC95% -9.99 a 1.99**) ([Anexo 5](#), [Tabla 84](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejora del consumo de cannabis evaluado mediante la utilización de medidas objetivas (análisis de orina)

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas²⁷⁹. No se encontraron diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en el número de urinoanálisis negativos a lo largo del estudio (**1 ECA; n=38; MD -2.00, IC95% -19.74 a 15.74**) ([Anexo 5](#), [Tabla 85](#)).

Calidad baja

2.3 Mejora del consumo de cannabis evaluado mediante la utilización de autoinformes (TLFB)

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas²⁷⁹. No se encontraron diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en el número de días sin consumo de cannabis a lo largo del estudio (**1 ECA; n=38; MD 8.00, IC95% -11.97 a 27.97**) ([Anexo 5](#), [Tabla 85](#)).

Calidad muy baja

2.4 Mejora del *craving* de cannabis evaluado mediante la utilización de cuestionarios autoadministrados (MCQ)

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la eficacia de la Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas²⁷⁹. No se encontraron diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en el *craving* de cannabis a lo largo del estudio (**1 ECA; n=38; MD 3.66, IC95% -5.68 a 13.00**) ([Anexo 5](#), [Tabla 85](#)).

Calidad muy baja

2.5 Abandono del tratamiento

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó el abandono del tratamiento con Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas²⁷⁹. No se encontraron diferencias en el abandono del tratamiento entre Atomoxetina y placebo (**1 ECA; n=78; OR 0.73, IC95% 0.24 a 2.20**) ([Anexo 5](#), [Tabla 86](#)).

Calidad baja

2.6 Seguridad

Atomoxetina vs. Placebo

El ECA identificado evaluó la seguridad de la Atomoxetina en comparación con placebo en 78 pacientes con TDAH y dependencia de cannabis durante 12 semanas²⁷⁹. No se encontraron diferencias entre Atomoxetina y placebo en la proporción de pacientes que abandonaban el tratamiento por EA (**1 ECA; n=78; OR 3.08, IC95% 0.12 a 77.91**) ni en el número de pacientes que presentaban algún EA (**1 ECA; n=38; OR 8.27 IC95% 0.40 a 172.05**) ([Anexo 5, Tabla 87](#)).

Calidad baja/ muy baja

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un único estudio, que comparó Atomoxetina con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Atomoxetina para la mejora de los síntomas de TDAH, del consumo y *craving* de cannabis y del abandono del tratamiento y para la seguridad en pacientes adultos con TDAH y dependencia de cannabis fue BAJA o MUY BAJA, por dos motivos: 1) por la imprecisión de los resultados, ya que solo existe un estudio que haya evaluado este desenlace con una muestra pequeña, que afectó a todas las variables estudiadas y 2) el estudio presentaba un elevado riesgo de sesgo de desgaste (el 70% de pacientes abandonaron el estudio) que afectó a las variables de eficacia sobre el TDAH y de consumo autoreportado y a la variable de seguridad “número de pacientes que presentaban algún EA”.

4. Recomendaciones ([Algoritmo 5](#))

- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de cannabis no parecen existir diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en la mejora de la gravedad de los síntomas de TDAH. No obstante, la Atomoxetina demostró ser más eficaz que el placebo en la mejora de la impresión clínica. Por lo tanto, se recomienda la Atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de cannabis no parecen existir diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en la mejora del consumo objetivo o autoreportado de cannabis. Tampoco parecen existir diferencias en la mejora del *craving* de cannabis. Por lo tanto, no se recomienda la Atomoxetina para mejorar el consumo o el *craving* de cannabis (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de cannabis no parecen existir diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en el abandono del tratamiento. Por lo tanto, no se

recomienda la Atomoxetina para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación débil).

- En pacientes con TDAH y dependencia de cannabis no parecen existir diferencias entre la Atomoxetina y el placebo en el abandono del tratamiento por EA ni en el número de pacientes que presentaban algún EA. Por lo tanto, la Atomoxetina parece segura y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de cannabis (recomendación débil).

Pregunta 46

¿Son eficaces los fármacos Psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de cocaína y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína? ¿Son seguros los fármacos Psicoestimulantes en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína?

1. Introducción

Se han identificado dos ECAs que evaluaron la eficacia del tratamiento con Psicoestimulantes en pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína ^{278,284}. En ambos estudios la intervención evaluada fue Metilfenidato versus placebo.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como 1) proporción de pacientes que conseguían una disminución en la puntuación de la escala Adult ADHD Rating Scale (AARS) del 30% al final del estudio ²⁷⁸, 2) proporción de pacientes que conseguían una disminución en la puntuación de la escala Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale (TAADS) del 30% al final del estudio ²⁷⁸, 3) proporción de pacientes que conseguían una puntuación menor de 3 en la escala CGI-I al final del estudio ²⁷⁸, 4) proporción de pacientes que conseguían una disminución en la puntuación de la escala AARS del 30% y una puntuación menor de 3 en la escala CGI-I al final del estudio ²⁷⁸ y 5) mejora clínica al final del estudio evaluada mediante la escala CGI-I ²⁸⁴.

La mejora del consumo de cocaína se definió como: 1) número de análisis de orina negativos a lo largo del estudio ²⁸⁴, 2) número de días sin consumo de cocaína evaluada mediante la escala Addiction Severity Index (ASI) en las últimas 4 semanas del estudio ²⁸⁴, 3) periodo máximo de abstinencia autoreportada evaluada mediante la escala ASI ²⁸⁴, 4) número de semanas con abstinencia de cocaína tanto autoreportada (evaluada mediante cuestionario no especificado) como objetiva (evaluada mediante análisis de orina) a lo largo del estudio ²⁷⁸, 5) proporción de pacientes que conseguían dos semanas de abstinencia tanto autoreportada (evaluada mediante cuestionario no especificado) como objetiva (evaluada mediante análisis de orina) a lo largo del estudio ²⁷⁸, 6) proporción de pacientes que conseguía una mejora clínica de la dependencia de cocaína a final del estudio evaluada mediante un puntuación menor de 3 en la escala CGI-I ²⁷⁸. La mejora del *craving* de cocaína se definió como 1) el *craving* experimentado en las últimas 24 horas evaluado utilizando una escala analógica de 0 a 100 ²⁷⁸ y 2) cambio en el *craving* evaluado mediante la escala Tiffany Cocaine Craving Scale (TCSS) ²⁸⁴. No se pudo analizar mejora del *craving* porque los estudios no presentaron los resultados de manera cuantitativa.

Ambos estudios evaluaron el abandono del tratamiento y la seguridad, que se definió como el abandono del tratamiento por EA.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 14](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificaron dos ECAs que investigaron la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 154 pacientes con TDAH y dependencia de cocaína ^{278,284}. No se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en la proporción de pacientes que conseguían una mejora de los síntomas de TDAH al final del estudio tanto si el evaluador era el investigador (**1 ECA, n=106; OR 1.66, IC95% 0.74 a 3.75**) como el paciente (**1 ECA, n=106; OR 0.74, IC95% 0.34 a 1.59**), en la proporción de pacientes que conseguían una mejora de la impresión clínica al final del estudio (**1 ECA, n=106; OR 1.19, IC95% 0.53 a 2.69**), ni en la proporción de pacientes que conseguían una mejora de los síntomas de TDAH y una mejora de la impresión clínica al final del estudio (**1 ECA, n=106; OR 1.10, IC95% 0.47 a 2.53**). La mejora de la impresión clínica al final del estudio fue significativamente mayor con el Metilfenidato que con el placebo (**1 ECA; n=48; MD -0.80, IC95% -1.30 a -0.30; p=0.002**) ([Anexo 5](#), [Tabla 88](#)).

Calidad muy baja

2.2 Mejora del consumo de cocaína evaluado mediante la utilización de medidas objetivas (análisis de orina)

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 48 pacientes con TDAH y dependencia de cocaína durante 12 semanas ²⁸⁴. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en el número de urinoanálisis negativos a lo largo del estudio (**1 ECA; n=48; MD 0.08, IC95% -0.16 a 0.32**) ([Anexo 5](#), [Tabla 89](#)).

Calidad baja

2.3 Mejora del consumo de cocaína evaluado mediante la utilización de autoinformes (ASI)

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 48 pacientes con TDAH y dependencia de cocaína durante 12 semanas ²⁸⁴. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en el número de días con abstinencia autoreportada en las últimas 4 semanas del estudio (**1 ECA; n=48 MD -0.84, IC95% -2.60 a 0.92**) ni el periodo máximo de abstinencia autoreportada (**1 ECA; n=48; MD 0.00,**

Calidad muy baja

IC95% -3.33 a 3.33) (Anexo 5, Tabla 89).

2.4 Mejora del consumo de cocaína evaluado mediante la utilización conjunta de medidas objetivas (análisis de orina) y autoinformes (cuestionario)

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 106 pacientes con TDAH y dependencia de cocaína durante 13 semanas ²⁷⁸. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en el número de semanas con abstinencia objetiva y autoreportada de cocaína a lo largo del estudio (**1 ECA; n= 106; MD -0.03, IC95% -0.14 a 0.08**) ni en la proporción de pacientes con dos semanas de abstinencia objetiva y autoreportada a lo largo del estudio (**1 ECA; n= 106; OR 0.87, IC95% 0.31 a 2.46**) (Anexo 5, Tabla 89).

Calidad baja

2.5 Mejora de la impresión clínica de la dependencia de cocaína evaluada mediante la escala CGI-I

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 106 pacientes con TDAH y dependencia de cocaína durante 13 semanas ²⁷⁸. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en la proporción de pacientes que consiguieron una mejora de la impresión clínica de la dependencia de cocaína al final del estudio (**1 ECA; n=106; OR 1.58, IC95% 0.73 a 3.42**) (Anexo 5, Tabla 89).

Calidad muy baja

2.6 Abandono del tratamiento

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificaron dos ECAs que investigaron el abandono del tratamiento con Metilfenidato en comparación con placebo en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína ^{278,284}. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en el abandono del tratamiento (**2 ECAs; n=154; OR 1.23, IC95% 0.65 a 2.33**) (Anexo 5, Tabla 90).

Calidad muy baja

2.7 Seguridad

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificaron dos ECAs que investigaron la seguridad del Metilfenidato en

comparación con placebo en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína ^{278,284}. No se encontraron diferencias entre el Metilfenidato y el placebo en el abandono del tratamiento por EA (2 ECAs; n=154; OR 0.62, IC95% 0.07 a 5.13) (Anexo 5, Tabla 91).

Calidad muy baja

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyeron dos estudios que compararon Metilfenidato con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Psicoestimulantes para la mejora de los síntomas de TDAH, del consumo de cocaína y del abandono del tratamiento y para la seguridad en pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína fue BAJA o MUY BAJA por 1) la imprecisión de los resultados debido al bajo número de estudios y al pequeño tamaño de la muestra, que afectó a todas las variables estudiadas, 2) el elevado riesgo de sesgo de desgaste (un 56% de los pacientes abandonaron uno de los estudios incluidos ²⁷⁸), que afectó principalmente a las variables de eficacia sobre el TDAH y a las de consumo autoreportado, y 3) por el elevado riesgo de otros sesgos (en uno de los estudios incluidos existían diferencias basales entre los dos grupos de tratamiento y además se eliminó un tercer brazo de tratamiento con pemolina por dificultades en el reclutamiento de pacientes ²⁸⁴) que afectó a todas las variables estudiadas.

4. Recomendaciones (Algoritmo 5)

- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína el Metilfenidato parece ser más eficaz que el placebo en la mejora de la impresión clínica. No obstante, no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en la proporción de pacientes que consiguen una mejora de los síntomas de TDAH o de la impresión clínica. Por lo tanto, no se recomienda el Metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en la mejora del consumo objetivo y autoreportado de cocaína. Tampoco parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en la mejora de la impresión clínica de la dependencia de cocaína. Por lo tanto, no se recomienda el Metilfenidato para mejorar el consumo de cocaína (recomendación débil). No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el *craving*.
- En pacientes con TDAH y dependencia de cocaína no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en el abandono del tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda el Metilfenidato para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación débil).
- En pacientes con TDAH y dependencia de cocaína no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en el abandono del tratamiento por EA. Por lo tanto, el Metilfenidato parece seguro y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína (recomendación débil).

Pregunta 47

¿Son eficaces los fármacos Psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de nicotina y el abandono del tratamiento en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina? ¿Son seguros los fármacos Psicoestimulantes en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina?

1. Introducción

Se han identificado dos ECAs que evaluaron la eficacia del tratamiento con Psicoestimulantes en pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina^{285,286}. Las intervenciones estudiadas fueron Metilfenidato²⁸⁶) y Lisdexanfetamina²⁸⁵ en comparación con placebo.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como: 1) gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante la escala CAARS en su versión administrada por el investigador y también la versión autoadministrada²⁸⁵, 2) gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante la escala ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV)²⁸⁶ y 3) proporción de pacientes que conseguían una disminución del 30% en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV y de un punto en la CGI-S al final del estudio²⁸⁶.

La mejora del consumo de nicotina se definió como 1) proporción de pacientes que conseguían 4 semanas de abstinencia objetiva (evaluada mediante niveles de CO en aire espirado)²⁸⁵, 2) proporción de pacientes que conseguían 4 semanas de abstinencia autoreportada mediante un diario realizado por el paciente²⁸⁵, 3) proporción de pacientes que conseguían 4 semanas de abstinencia tanto objetiva (evaluada mediante niveles de CO en aire espirado) como autoreportada evaluada mediante la entrevista TLFB²⁸⁶ y 4) proporción de pacientes que conseguían una abstinencia tanto objetiva (evaluada mediante niveles de CO en aire espirado como autoreportada (evaluada mediante la entrevista TLFB) al final del estudio²⁸⁶. No se evaluó la mejora del *craving* de nicotina.

Ambos estudios evaluaron el abandono del tratamiento y la seguridad, que se definió como 1) el abandono del tratamiento EA y 2) la proporción de pacientes que presentaron algún EA.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 14](#) se describen las características principales de los estudios.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 255 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 11 semanas²⁸⁶. La proporción de pacientes que conseguían una

mejora de los síntomas de TDAH al final del estudio fue significativamente mayor con Metilfenidato que con placebo (**1 ECA; n= 255; OR 2.48; IC95% 1.50 a 4.11; p=0.0004**) pero en cambio no se encontraron diferencias en la gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio entre los dos grupos (**1 ECA; n= 80; MD -7.8; IC95% -15.76 a 0.16**) ([Anexo 5, Tabla 92](#)).

Calidad baja

Lisdexanfetamina vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia de Lisdexanfetamina en comparación con placebo en una muestra de 32 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 4 semanas ²⁸⁵. No se encontraron diferencias en la gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio entre Lisdexanfetamina y placebo, tanto si el evaluador era el investigador (**1 ECA; n=24; MD -7.42; IC95% -16.73 a 1.89**) como el paciente (**1 ECA; n=27; MD -7.55; IC95% -15.83 a 0.73**) ([Anexo 5, Tabla 93](#)).

Calidad baja

2.2 Mejora del consumo de nicotina evaluado mediante la utilización de medidas objetivas (niveles de CO en aire espirado)

Lisdexanfetamina vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia de la Lisdexanfetamina en comparación con placebo en una muestra de 32 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 4 semanas ²⁸⁵. No se encontraron diferencias entre Lisdexanfetamina y placebo en la proporción de pacientes que consiguieron 4 semanas de abstinencia objetiva (**1 ECA; n= 32; OR 1.67, IC95% 0.32 a 8.59**) ([Anexo 5, Tabla 94](#)).

Calidad baja

2.3 Mejora del consumo de nicotina evaluado mediante la utilización de autoinformes (diario)

Lisdexanfetamina vs. Placebo

Se identificó un ECA en el que se valoró la eficacia de la Lisdexanfetamina en comparación con placebo en una muestra de 32 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 4 semanas ²⁸⁵. No se encontraron diferencias entre Lisdexanfetamina y placebo en la proporción de pacientes que consiguieron 4 semanas de abstinencia autoreportada (**1 ECA; n= 32; OR 0.15, IC95% 0.01 a 3.49**) ([Anexo 5, Tabla 94](#)).

Calidad baja

2.4 Mejora del consumo de nicotina evaluado mediante la utilización conjunta de medidas objetivas (niveles de CO en aire espirado) y autoinformes (TLFB)

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 255 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 11 semanas ²⁸⁶. No se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en la proporción de pacientes que conseguían una abstinencia autoreportada y objetiva al final del estudio (**1 ECA; n= 255; OR 1.05, IC95% 0.63 a 1.73**) ni en la proporción de pacientes que conseguían 4 semanas de abstinencia autoreportada y objetiva a lo largo del estudio (**1 ECA; n=80; OR 0.96, IC95% 0.34 a 2.43**) ([Anexo 5](#), [Tabla 95](#)).

Calidad baja

2.5 Abandono del tratamiento

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó el abandono del tratamiento con Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 255 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 11 semanas ²⁸⁶. No se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en el abandono del tratamiento (**1 ECA; n=255; OR 1.01, IC95% 0.51 a 1.98**) ([Anexo 5](#), [Tabla 96](#)).

Calidad baja

Lisdexanfetamina vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó el abandono del tratamiento con Lisdexanfetamina en comparación con placebo en una muestra de 32 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 4 semanas ²⁸⁵. No se encontraron diferencias entre Lisdexanfetamina y placebo en el abandono del tratamiento (**1 ECA; n= 32; OR 3.00, IC95% 0.28 a 32.46**) ([Anexo 5](#), [Tabla 97](#)).

Calidad baja

2.6 Seguridad

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la seguridad del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 255 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 11 semanas ²⁸⁶. No se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en el abandono del tratamiento por EA (**1 ECA, n=255; RD 0.00, IC95% -0.02 a 0.02**) La proporción de pacientes que presentaron algún EA fue significativamente mayor con Metilfenidato que con placebo (**1 ECA; n=255; OR 3.49 IC95% 1.24 a 9.83; p=0.02**) ([Anexo 5](#), [Tabla 98](#)).

Calidad baja

Lisdexanfetamina vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la seguridad de la Lisdexanfetamina en comparación con placebo en una muestra de 32 pacientes con TDAH y dependencia de nicotina durante 4 semanas ²⁸⁵. No se encontraron diferencias entre Lisdexanfetamina y placebo en el abandono del tratamiento por EA (**1 ECA; n=32; OR 2.82, IC95% 0.11 a 74.51**) ni en la proporción de pacientes que presentaron algún EA (**1 ECA; n=32; OR 1.88 IC95% 0.27 a 13.09**) (Anexo 5, Tabla 99).

Calidad baja

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyeron dos estudios que compararon dos intervenciones diferentes, Metilfenidato y Lisdexanfetamina con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Psicoestimulantes para la mejora de los síntomas de TDAH, el consumo de nicotina y la continuidad en el tratamiento y para la seguridad en pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina fue BAJA, principalmente por la imprecisión de los resultados debido al reducido número de estudios que evaluaron estos desenlaces y al pequeño tamaño de la muestra.

4. Recomendaciones (Algoritmo 5)

- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina los datos de eficacia del Metilfenidato sobre la mejora de los síntomas de TDAH son contradictorios. Aunque no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en la gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio, la proporción de pacientes que conseguían una mejora de los síntomas de TDAH fue significativamente mayor con Metilfenidato que con placebo. Por lo tanto, se recomienda el Metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil). En cuanto a la Lisdexanfetamina, no parecen existir diferencias entre este fármaco y placebo en la gravedad de los síntomas de TDAH. Por lo tanto, no se recomienda la Lisdexanfetamina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina no parecen existir diferencias entre Metilfenidato o Lisdexanfetamina y placebo en la mejora del consumo objetivo o autoreportado de nicotina. Por lo tanto, no se recomienda el Metilfenidato ni la Lisdexanfetamina para mejorar el consumo de nicotina (recomendación débil). No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el *craving*.
- En pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina no parecen existir diferencias entre Metilfenidato o Lisdexanfetamina y placebo en el abandono del tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda el Metilfenidato ni la Lisdexanfetamina para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación débil).

-
- Aunque en pacientes con TDAH y dependencia de nicotina el Metilfenidato podría estar asociado con una mayor frecuencia de aparición de EA que placebo, no parecen existir diferencias entre Metilfenidato y placebo en el abandono del tratamiento por EA. Tampoco parecen existir diferencias entre Lisdexanfetamina y placebo en abandono del tratamiento por EA ni en la aparición de EA. Por lo tanto, el Metilfenidato y la Lisdexanfetamina parecen seguros y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y dependencia de nicotina (recomendación débil).

Pregunta 48

¿Son eficaces los fármacos Psicoestimulantes para mejorar los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de sustancias y el abandono del tratamiento en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia? ¿Son seguros los fármacos Psicoestimulantes en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia?

1. Introducción

Se identificó un ECA ²⁸⁷ y un metanálisis ²⁸⁸ que evaluaron la eficacia del tratamiento con Psicoestimulantes en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia.

El metanálisis incluyó ECAs que hubieran evaluado la eficacia y seguridad de cualquier tratamiento farmacológico para el TDAH en pacientes adolescentes o adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. En Junio de 2015 se reanalizaron los datos excluyendo los ECAs realizados en pacientes adolescentes y aquéllos realizados en pacientes con dependencia de opiáceos y anfetaminas porque estos pacientes quedaban fuera del alcance de esta guía. Además, se agruparon los estudios en función del tipo de fármaco en Psicoestimulantes y no estimulantes. En el grupo de Psicoestimulantes se incluyeron 5 ECAs, de los cuales 4 estudiaron Metilfenidato y uno Lisdexanfetamina.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como: 1) proporción de pacientes que conseguían una disminución del 30% en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV ²⁸⁷, 2) proporción de pacientes que conseguían una disminución del 30% en la puntuación de la escala Clinical Observation scale (COS) ²⁸⁷, 3) proporción de pacientes que conseguían una disminución del 30% en la puntuación de la escala Global Assessment Scale (GAS) adaptada para TDAH ²⁸⁷, 4) proporción de pacientes que conseguían una disminución del 30% en la puntuación combinada de las escalas ADHD-RS-IV, COS i GAS adaptada para TDAH ²⁸⁷, 5) gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante la escala ADHD-RS-IV ²⁸⁷, 6) gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante la escala COS ²⁸⁷ y 7) gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante la escala GAS adaptada para TDAH ²⁸⁷ y 8) mejora de la gravedad del TDAH evaluada mediante cualquier escala de TDAH ²⁸⁸.

La mejora del consumo de sustancias se definió como la abstinencia de cualquier sustancia, evaluada tanto mediante medidas objetivas (análisis de orina y niveles de CO en aire espirado) como autoinformes (ASI, TLFB, diarios o cuestionarios) ²⁸⁸. No se evaluó la mejora del *craving* de sustancias.

Se evaluó el abandono del tratamiento y la seguridad, que se definió como el abandono del tratamiento por EA ²⁸⁸.

En el [Anexo 4](#), [Tabla 14](#) se describen las características principales del estudio.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

Metilfenidato vs. Placebo

Se identificó un ECA que investigó la eficacia del Metilfenidato en comparación con placebo en una muestra de 25 pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia durante 4 semanas ²⁸⁷. La proporción de pacientes que consiguieron una mejora clínica evaluada mediante una disminución del 30% en las escalas COS (**1 ECA; n=25; OR 9.04, IC95% 1.74 a 46.89; p=0.009**) y GAS adaptada para TDAH (**1 ECA; n=25; OR 9.04, IC95% 1.74 a 46.89; p=0.009**) fue significativamente mayor con Metilfenidato que con placebo. En cambio, no se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en la proporción de pacientes que consiguieron una mejora de los síntomas de TDAH evaluada mediante una disminución del 30% en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV (**1 ECA; n=25; OR 2.25, IC95% 0.63 a 8.06**) ni mediante una disminución del 30% en la puntuación combinada de las escalas ADHD-RS-IV, COS y GAS adaptada para TDAH (**1 ECA; n=25; OR 2.25, IC95% 0.63 a 8.06**). Tampoco se encontraron diferencias entre Metilfenidato y placebo en la gravedad de los síntomas de TDAH al final del estudio evaluada mediante las escalas ADHD-RS-IV (**1 ECA; n=19; MD -4.20, IC95% -13.14 a 4.74**), COS (**1 ECA; n=19; MD -3.80, IC95% -9.31 a 1.71**) y GAS adaptada para TDAH (**1 ECA; n=19; MD -1.80, IC95% -4.41 a 0.81**) ([Anexo 5, Tabla 100](#)).

Calidad muy baja

Psicoestimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis que incluyó 5 ECAs que investigaron la eficacia sobre los síntomas de TDAH de los fármacos Psicoestimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. La mejora de la gravedad del TDAH fue significativamente mayor con psicostimulantes que con placebo (**5 ECAs; n=466; OR 2.30, IC95% 1.61 a 3.30; p<0.00001**) ([Anexo 5, Tabla 101](#)).

Calidad baja

2.2 Mejora del consumo de sustancias evaluado mediante la utilización conjunta de medidas objetivas (análisis de orina y niveles de CO en aire espirado) y autoinformes (ASI, TLFB, diarios o cuestionarios)

Psicoestimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis que incluyó 4 ECAs que investigaron la eficacia sobre el consumo de sustancias de los fármacos Psicoestimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de

cualquier sustancia²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre Psicoestimulantes y placebo en la mejora de la abstinencia de sustancias (**4 ECAs; n=441; OR 0.92, 95% IC 0.53 a 1.58**) (Anexo 5, Tabla 102). | Calidad baja

2.3 Abandono del tratamiento

Psicoestimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis en el que incluyó 4 ECAs que valoraron el abandono del tratamiento con los fármacos Psicoestimulantes en comparación con placebo en con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre Psicoestimulantes y placebo en el abandono del tratamiento (**4 ECAs; n=441; OR 1.16, IC95% 0.74 a 1.84**) (Anexo 5, Tabla 103). | Calidad alta

2.4 Seguridad

Psicoestimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis que incluyó 4 ECAs que valoraron la seguridad del tratamiento con los fármacos Psicoestimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre Psicoestimulantes y placebo en el abandono del tratamiento por EA (**4 ECAs; n=441; RD 0.00, IC 95% -0.01 a 0.01**) (Anexo 5, Tabla 104). | Calidad alta

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyeron un ECA y una meta-análisis de 5 ECAs, que compararon fármacos Psicoestimulantes con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Metilfenidato en pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia fue MUY BAJA para la mejora de los síntomas de TDAH por dos motivos: 1) por la imprecisión de los resultados ya que el estudio tenía una muestra pequeña y 2) por tratarse de un estudio de diseño cruzado sin periodo de lavado entre fases.

La calidad de la evidencia del tratamiento con Psicoestimulantes en pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia fue BAJA para las variables de eficacia sobre el TDAH y las de consumo de sustancias por dos motivos: 1) el riesgo de sesgo de desgaste fue elevado para uno de los estudios incluidos²⁷⁸ y 2) otros dos estudios presentaron elevado riesgo de otros sesgos, ya que en uno de ellos existían diferencias basales entre los dos grupos de tratamiento y además se eliminó un tercer brazo de tratamiento con pemolina por dificultades en el reclutamiento de pacientes²⁸⁴ y en el otro se utilizó un diseño cruzado sin periodo de lavado entre fases²⁸⁷. Para las variables

“abandono del tratamiento” y “abandono del tratamiento por EA” la calidad de la evidencia fue ALTA.

4. Recomendaciones (Algoritmo 5)

- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia, aunque el Metilfenidato no demostró ser eficaz para la mayoría de variables de mejora de los síntomas de TDAH en un ECA con pocos pacientes, los fármacos Psicoestimulantes evaluados conjuntamente sí que demostraron ser más eficaces que el placebo en la mejora de los síntomas de TDAH. Por lo tanto, se recomiendan los Psicoestimulantes (Metilfenidato o Lisdexanfetamina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos Psicoestimulantes y el placebo en la mejora del consumo objetivo o autoreportado de sustancias. Por lo tanto, no se recomiendan Psicoestimulantes (Metilfenidato o Lisdexanfetamina) para mejorar el consumo de sustancias (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos Psicoestimulantes y el placebo en el abandono del tratamiento. Por lo tanto, no se recomiendan los Psicoestimulantes (Metilfenidato o Lisdexanfetamina) para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación fuerte). No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el *craving*.
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos psicostimulantes y el placebo en el abandono del tratamiento por EA. Por lo tanto, los Psicoestimulantes (Metilfenidato o Lisdexanfetamina) parecen seguros y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia (recomendación fuerte).

Pregunta 49

¿Son eficaces los fármacos No-estimulantes para la mejora de los síntomas de TDAH, el consumo y/o el *craving* de sustancias y el abandono del tratamiento en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia? ¿Son seguros los fármacos No-estimulantes en los pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia?

1. Introducción

Se identificó un meta-análisis que evaluó la eficacia del tratamiento con fármacos No-estimulantes en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. En Junio de 2015 se reanalizaron los datos excluyendo los ECAs realizados en pacientes adolescentes y aquellos realizados en pacientes con dependencia de opiáceos y anfetaminas porque estos pacientes quedaban fuera del alcance de esta guía. Además, se agruparon los estudios en función del tipo de fármaco en Psicoestimulantes y No-estimulantes. En el grupo de No-estimulantes se incluyeron 2 ECAs que investigaron Atomoxetina.

La mejora de los síntomas de TDAH se definió como la mejora de la gravedad del TDAH evaluada mediante cualquier escala de TDAH.

La mejora del consumo de sustancias se definió como la abstinencia de cualquier sustancia, evaluada tanto mediante medidas objetivas (análisis de orina y niveles de CO en aire espirado) como autoinformes (ASI, TLFB, diarios o cuestionarios). No se evaluó la mejora del *craving* de sustancias.

Se evaluó el abandono del tratamiento y la seguridad, que se definió como el abandono del tratamiento por EA.

2. Desenlaces

2.1 Mejora de los síntomas de TDAH

No-estimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis que incluyó dos ECA que investigaron la eficacia sobre los síntomas de TDAH de los fármacos No-estimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier ²⁸⁸. La mejora de la gravedad del TDAH fue significativamente mayor con el tratamiento con fármacos No-estimulantes que con placebo (**2 ECAs; n=225; OR 2.03, IC95% 1.20 a 3.44; p=0.008**) ([Anexo 5](#), [Tabla 105](#)).

Calidad muy baja

2.2 Disminución del consumo de sustancias evaluado mediante la utilización conjunta de medidas objetivas (análisis de orina y niveles de CO en aire espirado) y autoinformes (ASI, TLFB, diarios o cuestionarios)

No-estimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis que incluyó dos ECAs que investigaron la eficacia sobre los el consumo de sustancias de los fármacos No-estimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre los fármacos No-estimulantes y placebo en la abstinencia de sustancias (**2 ECAs; n=225; OR 1.47, IC95% 0.68 a 3.18**) ([Anexo 5](#), [Tabla 106](#)).

Calidad muy baja

2.3 Abandono del tratamiento

No-estimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis incluyó dos ECAs que investigaron el abandono del tratamiento con fármacos No-estimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre los fármacos No-estimulantes y placebo en el abandono del tratamiento (**2 ECAs; n=225; OR 1.66, IC95% 0.94 a 2.92**) ([Anexo 5](#), [Tabla 107](#)).

Calidad moderada

2.4 Seguridad

No-estimulantes vs. Placebo

Se identificó un meta-análisis incluyó dos ECAs que investigaron la seguridad de los fármacos No-estimulantes en comparación con placebo en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia ²⁸⁸. No se encontraron diferencias entre fármacos No-estimulantes y placebo en el abandono del tratamiento por EA (**2 ECAs; n=225; RD 0.03, IC95% -0.01 a 0.06**) ([Anexo 5](#), [Tabla 108](#)).

Calidad moderada

3. Calidad de la evidencia

En este apartado se incluyó un meta-análisis de dos ECAs que compararon Atomoxetina con placebo.

La calidad de la evidencia del tratamiento con fármacos No-estimulantes (Atomoxetina) en pacientes adultos con TDAH y dependencia de cualquier sustancia fue MUY BAJA para las variables de eficacia sobre el TDAH y las de consumo de sustancias por dos motivos: 1) por la imprecisión de los resultados ya que el número de estudios incluidos y el tamaño de la muestra fue pequeño y 2) el riesgo de sesgo de desgaste fue elevado para los dos estudios incluidos. Este sesgo de desgaste no

afectó a las variables “abandono del tratamiento” ni “abandono del tratamiento por EA” por lo que la calidad de la evidencia para estas variables fue MODERADA.

4. Recomendaciones (Algoritmo 5)

- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia los fármacos No-estimulantes demostraron ser más eficaces que el placebo en la mejora de los síntomas de TDAH. Por lo tanto, se recomiendan los fármacos No-estimulantes (Atomoxetina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil).
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos No-estimulantes y el placebo en la mejora del consumo objetivo y autoreportado de sustancias. Por lo tanto, no se recomiendan los fármacos-no estimulantes (Atomoxetina) para mejorar el consumo de sustancias (recomendación débil). No se pueden hacer recomendaciones de tratamiento para el *craving*.
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos No-estimulantes y el placebo en el abandono del tratamiento. Por lo tanto, no se recomiendan los fármacos No-estimulantes (Atomoxetina) para mejorar el abandono del tratamiento (recomendación fuerte).
- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia no parecen existir diferencias entre los fármacos No-estimulantes y el placebo en el abandono del tratamiento por EA. Por lo tanto, los fármacos No-estimulantes (Atomoxetina) parece seguros y no se desaconseja su uso por razones de seguridad en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cualquier sustancia (recomendación fuerte).

Pregunta 50

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TDAH y consumo de sustancias?

En el trastorno de de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) no se ha encontrado ningún meta-análisis ni ningún estudio RCT que analice específicamente la inclusión del tratamiento psicológico en personas que tengan TDAH y al mismo tiempo tengan un trastorno por consumo de sustancias. Se han publicado distintos estudios descriptivos, correlacionales o epidemiológicos sobre la patología dual entre TDAH y trastorno por consumo de sustancias, pero de ellos ninguno vale para la presente revisión, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

9

Tratamiento psicológico de los pacientes con un trastorno mental grave y un Trastorno por uso de Sustancias

9.A. INTRODUCCION

Para diseñar el tratamiento psicológico en consumidores de sustancias, es preciso evaluar la presencia de otros trastornos psicopatológicos dada la interferencia que puede suponer para los resultados del tratamiento. Tiet y Mausbach ²⁸⁹, en una revisión sobre el tratamiento conjunto de los problemas psicopatológicos y el consumo de sustancias, señalan que si únicamente hubiera una relación causal entre ambos problemas, cabría esperar que sólo aplicando tratamiento a uno mejoraría también el otro, pero sabemos que la realidad no es así.

Recientemente, Blonigen, Finney, Wilbourne y Moos ²⁹⁰ han señalado, basándose en los resultados de meta-análisis, cuales son las intervenciones más efectivas para el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias: el tratamiento cognitivo-conductual, la entrevista motivacional y la terapia de incremento de la motivación, el manejo de contingencias, la aproximación de reforzamiento comunitario, la terapia de pareja y la terapia de familiar y los 12 pasos. En el tratamiento psicológico de la esquizofrenia, las intervenciones cognitivas y socio cognitivas están obteniendo buenos resultados en los meta-análisis realizados recientemente ²⁹¹. Para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la evidencia apunta al tratamiento conductual, el tratamiento cognitivo-conductual y la terapia interpersonal ²⁹².

En el caso del trastorno bipolar, las intervenciones psicológicas que mejores resultados han obtenido son la psicoeducación, el tratamiento cognitivo-conductual y la terapia centrada en la familia ²⁹³. Para el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el tratamiento conductual es el que tiene mayor evidencia ²⁹³. En el caso de los trastornos de ansiedad, la investigación apunta que para el trastorno de pánico, con o sin agorafobia comórbida, el tratamiento es el cognitivo-conductual, para la fobia específica son los procedimientos basados en la exposición, principalmente la exposición en vivo, para la fobia social los procedimientos de exposición junto con el entrenamiento en habilidades sociales y para el trastorno de ansiedad generalizada el tratamiento cognitivo conductual centrado en la intolerancia a la incertidumbre o a determinadas creencias está mostrando buenos resultados ²⁹³. Respecto al Trastorno obsesivo compulsivo, el tratamiento psicológico de elección es el tratamiento conductual ²⁹³ y, en el Trastorno por estrés postraumático (TEPT), tanto las intervenciones psicológicas de exposición centradas en el pasado como las centradas en el presente han obtenido buenos resultados ²⁹³.

Pero la evidencia para el tratamiento psicológico de la comorbilidad entre un trastorno por consumo de sustancias y otro trastorno mental es mucho más limitada, tal y como vamos a analizar en los siguientes apartados. Esto ocurre, fundamentalmente, por la gran diversidad que presentan los estudios publicados respecto al tipo de participantes (ej., pacientes a tratamiento en un centro de drogodependencias que presentan otra psicopatología, pacientes hospitalarios de salud mental que presentan consumo de algún tipo de sustancia...), el tipo de sustancia que consumen (ej., se considera el consumo de sustancias en general sin especificar el tipo), el tipo de intervención psicológica realizada o los resultados de la intervención que se consideran. Todo esto dificulta la posibilidad de comparar los resultados obtenidos por los distintos estudios y establecer unas

conclusiones. En el presente trabajo únicamente se ha podido analizar el tratamiento psicológico utilizado en personas con esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias, depresión y consumo de alcohol, depresión y consumo de sustancias y TEPT y consumo de sustancias. De los otros trastornos y su comorbilidad con el consumo de sustancias solo hay estudios puntuales.

Pero, independientemente del tipo de intervención psicológica realizada, estudios como el realizado por Granholm, Anthenelli, Monteiro, Sevcik y Stoler²⁹⁴ y por Becoña et al.²⁹⁵, confirman que el abordaje conjunto del trastorno por consumo de sustancias y otro trastorno mental mejora los resultados del tratamiento porque mejora la adherencia al tratamiento, disminuye el número de ingresos hospitalarios y disminuye el consumo de sustancias. Todo esto, siempre que sea posible, llevado a cabo dentro de un mismo dispositivo asistencial ya que, el tratamiento en dispositivos separados, puede tener consecuencias negativas para el individuo y se perpetúan actitudes inadecuadas como que los profesionales de salud mental se nieguen a abordar el problema con el consumo de sustancias (porque consideran que no es parte de su trabajo) o lo consideran como algo secundario, y viceversa, que los profesionales de los centros de drogodependencias no intervengan sobre los problemas psicopatológicos que presenta el individuo y que opten por derivarlo a un dispositivo de salud mental o considerar que estos problemas simplemente son consecuencia del consumo de sustancias²⁹⁶.

Becoña et al.²⁹⁵ señalan cuáles son las evidencias que existen sobre el tratamiento psicológico de personas con trastorno por consumo de sustancias y psicopatología. Cuentan con un nivel de evidencia 2 (es decir, basados en ensayos clínicos que tienen pequeñas limitaciones metodológicas) los siguientes resultados: 1) la terapia cognitivo-conductual (ej., terapia de solución de problemas) es eficaz, a corto plazo, en cuanto a la reducción del consumo de sustancias y mejora de las relaciones familiares, en el tratamiento de adolescentes con problemas con el consumo de sustancias y problemas psicopatológicos; 2) la terapia cognitivo-conductual (sola o junto con el tratamiento farmacológico) es eficaz en el tratamiento de personas que presentan, junto al consumo de sustancias, un trastorno depresivo, aunque parece que al finalizar el tratamiento parte de esta mejoría se pierde; y 3) el manejo de contingencias es eficaz en el tratamiento de la dependencia de la cocaína en personas con trastorno de personalidad antisocial que están en un programa de mantenimiento con metadona.

Cuentan con un nivel de evidencia 3 (estudios descriptivos, comparativos y de casos controles) los siguientes hallazgos: 1) la terapia dialéctica es eficaz en el tratamiento de personas que tienen problemas con el consumo de sustancias y un trastorno de personalidad límite; 2) la terapia cognitiva-conductual es eficaz en el tratamiento de adolescentes con problemas con el consumo de alcohol y tendencia al suicidio; y 3) distintos tratamientos psicológicos (tratamiento cognitivo-conductual y terapia de aceptación y compromiso) son eficaces para el abordaje de los pacientes que presentan problemas con el consumo de sustancias y trastorno por estrés postraumático. Por tanto, aunque tenemos suficientes estudios del tratamiento psicológico en trastornos específicos, como así también ocurre en el trastorno por consumo de sustancias, los estudios de comorbilidad son todavía escasos.

9.B. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PICO

Pregunta 7

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de alcohol en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de alcohol?

1.Introducción

Se ha identificado dos meta-análisis, el de Hobbs et al. ⁹⁸ y el de Riper et al. ⁹⁹.

En el de Hobbs et al. ⁹⁸ lo realizaron en pacientes a los que les aplicaron un tratamiento psicológico o farmacológico para un trastorno por consumo de alcohol que tenían concurrentemente un trastorno depresivo o de ansiedad. Utilizaron sólo estudios en los que había un grupo experimental y uno de control.

Después de utilizar los criterios de inclusión y exclusión les quedaron 15 estudios, de los cuales 12 utilizaron tratamiento farmacológico (6 ISSRS, 3 buspirona, 2 SNDRIS y uno tricíclicos) y 3 intervenciones cognitivo-conductuales.

Los estudios incluidos para evaluar la internalización utilizaron para su evaluación la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), la escala de fobia social del SCL-90, y la escala de disconfort con la ansiedad. Para las medidas de resultado de depresión utilizaron el Test de Hamilton para la depresión (HAM-D), el Inventario de la depresión de Beck (BDI), el Perfil de los estados de ánimo (POMS) o la Escala de puntuación de la depresión de Asberg.

La comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión) una $d=0.66$ para la terapia cognitiva-conductual y una $d=0.24$ para la farmacoterapia. Para el alcohol, la disminución de los síntomas de alcohol, indica que la terapia cognitiva-conductual tiene una $d=0.29$ y para la farmacoterapia de $d=0.17$, pero sin diferencias significativas entre ellas.

No se evaluó ninguna otra variable pragmática en este meta-análisis.

En el de Riper et al. ⁹⁹ compararon la eficacia de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional para el tratamiento de la depresión comórbida con el trastorno por consumo de sustancias. Utilizaron 12 estudios aleatorizados y no aleatorizados (concretamente 9 aleatorizados y 3 no aleatorizados). El grupo de control era el tratamiento habitual u otro tratamiento psicológico. Ello les da 15 comparaciones. En total compararon 1721 pacientes (1026 en el grupo experimental, y 695 en el control).

Utilizaron como escalas de resultados las escalas de depresión siguientes: CES-D, BDI, HADS-HAM-D, SCOL-90-R, POMS, K10 y CDRS. También criterios DSM para depresión cuando estaban disponibles. El

consumo de alcohol lo evaluaron con el AUDIT, TLFB y consumo de alcohol. Para las comparaciones utilizaron la *d* de Cohen y la *g* de Hedges (es una variación de la *d* de Cohen).

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión), en relación al grupo de control del pre- al post-tratamiento, es pequeña pero significativa, $g=0.27$, y con suficiente poder estadístico. Para el alcohol, la disminución del consumo de alcohol, indica que desde antes a después del tratamiento con terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional respecto al grupo de control del pre- al post-tratamiento, el resultado es pequeño pero significativo, con una $g=0.17$, y con suficiente poder estadístico.

Los anteriores resultados se ven confirmados en los estudios de seguimiento a los 6 o 12 meses, en donde hay 7 estudios. En este caso la comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión), en relación al grupo de control del pre- al seguimiento, indica una $g=0.26$. Para el alcohol, la disminución del consumo de alcohol, indica que desde antes del tratamiento al seguimiento, la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional respecto al grupo de control tiene una $g=0.31$.

No se evaluó ninguna otra variable pragmática en este meta-análisis.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (Test de Hamilton para la depresión (HAM-D), el Inventario de la depresión de Beck (BDI), el Perfil de los estados de ánimo (POMS) o la Escala de puntuación de la depresión de Asberg)

Tratamiento cognitivo conductual o tratamiento farmacológico vs. grupo de control:

El metaanálisis de Hobbs et al. ⁹⁸ recoge resultados de un total de 15 estudios, en el que la comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión) una $d=0.66$ para la terapia cognitiva-conductual y una $d=0.24$ para la farmacoterapia (Anexo 5, Tabla 7).

Calidad muy baja

Tratamiento cognitivo conductual/entrevista motivacional vs. grupo de control:

El meta-análisis de Riper et al. ⁹⁹ recoge 12 estudios pre-post (15 comparaciones) y 7 estudios pre-tratamiento en relación al seguimiento de 6 o 12 meses.

Calidad moderada

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de la depresión, en relación al grupo de control del pre-tratamiento al post-tratamiento, indica una $g=0.27$. La comparación del pre-tratamiento al seguimiento de 6 o 12 meses indica una $g=0.26$.

2.2. Mejora del consumo de alcohol

Tratamiento cognitivo conductual o tratamiento farmacológico vs. grupo de control:

El metaanálisis de Hobbs et al. ⁹⁸ recoge resultados de un total de 3 estudios, en el que la comparación entre la eficacia de la farmacoterapia y terapia cognitiva conductual, y su influencia sobre los trastornos de internalización (ansiedad y depresión), indica en relación a la disminución de los síntomas de alcohol que la terapia cognitiva-conductual tiene una $d=0.29$ y la farmacoterapia una $d=0.17$, pero sin diferencias significativas entre ambas (Anexo 5, Tabla 7).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo-conductual/entrevista motivacional vs. Grupo de control

El meta-análisis de Riper et al. ⁹⁹ recoge 12 estudios pre-post (15 comparaciones) y 7 estudios pre-tratamiento en relación al seguimiento de 6 o 12 meses.

Calidad moderada

La comparación de la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional en la disminución de los síntomas de alcohol, en relación al grupo de control, del pre-tratamiento al post-tratamiento, indica una $g=0.17$. La comparación del pre-tratamiento al seguimiento de 6 o 12 meses indica una $g=0.31$.

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue BAJA y MODERADA, en los dos meta-análisis existentes, en el caso del consumo de alcohol, y MUY BAJA en la disminución de los síntomas de internalización (ansiedad y depresión).

El principal motivo para esta valoración ha sido el bajo tamaño de la muestra, muestras de distinta procedencia, y no tener suficientes estudios con el mismo instrumento para evaluar la ansiedad o la depresión.

4. Recomendaciones (Algoritmo 6)

- En los pacientes con trastorno por consumo de alcohol y que al mismo tiempo tienen trastornos de internalización (ansiedad o depresión), se obtienen resultados positivos tanto para la farmacoterapia como para la terapia cognitiva-conductual para reducir el nivel de consumo de alcohol (recomendación débil).
- En los pacientes con trastorno por consumo de alcohol y que al mismo tiempo tienen trastornos de internalización (ansiedad o depresión), se obtienen resultados positivos tanto para la farmacoterapia como para la terapia cognitiva-conductual para reducir el nivel de internalización (ansiedad y depresión) (recomendación débil).
- En base a la evidencia disponible, no es posible realizar ninguna recomendación sobre las variables pragmáticas.
- En su revisión, Hobbs et al.⁹⁸ concluyen que los tratamientos en donde hay trastornos de internalización y consumo de sustancias son moderadamente efectivos, teniendo un pequeño pero significativo efecto en beneficio de los resultados del tratamiento del trastorno de consumo de alcohol. Por ello, sugieren añadir dentro del tratamiento del alcoholismo un tratamiento farmacológico o cognitivo-conductual cuando se ve acompañado de trastornos de internalización, sobre todo porque la mitad de los pacientes alcohólicos van a presentar este trastorno comórbido.
- En el meta-análisis de Riper et al.⁹⁹ indican que la terapia cognitiva-conductual/entrevista motivacional es efectiva en el tratamiento de los pacientes adultos con comorbilidad de depresión y trastorno por consumo de sustancias. Los tamaños del efecto son pequeños pero significativos, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento de 6 o 12 meses. De ahí la necesidad de usarlos, aunque los resultados también indican que no son necesarias muchas sesiones y que se debe optar por formatos de tratamiento breves.

Pregunta 8

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de depresión o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con un trastorno depresivo mayor y consumo de sustancias?

1.Introducción

Se ha identificado el metaanálisis de Hesse ⁹, en relación con el tratamiento psicológico del consumo de sustancias, comórbido con ansiedad o depresión.

En su estudio incluyeron tanto personas que tenían diagnóstico de ansiedad o depresión como síntomas de ansiedad o depresión. Incluyeron un total de 9 ensayos aleatorizados, de los cuales 7 de éstos se referían a la depresión (en 5 estudios de ellos compararon un tratamiento integrado para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo y dos para el tratamiento de sólo el trastorno por consumo de sustancias). Para el presente meta-análisis únicamente consideran 4 de tratamiento integrado por reunir las características para hacer con ellos un meta-análisis.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas del trastorno de consumo de sustancias se compararon 5 estudios de tratamientos integrados para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo (terapia de autoexamen vs. eventos actuales del grupo; afrontamiento con la depresión vs. entrenamiento en relajación; terapia cognitiva-conductual integrativa vs. terapia facilitadora de los 12 pasos; actuar sobre el incremento de síntomas vs. tratamiento usual; terapia interpersonal vs. psicoterapia de apoyo breve), y dos para el tratamiento de sólo el trastorno por consumo de sustancias). Para evaluar la depresión utilizaron el HRSD de Hamilton.

De todos los estudios incluidos sólo se asignaron en total 223 pacientes al grupo experimental y control.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas depresivos se compararon 4 de los estudios de tratamientos integrados para el consumo de sustancias y trastornos del estado de ánimo ya citados.

No se han evaluado otras variables pragmáticas.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HRSD de Hamilton)

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento control:

El metaanálisis de Hesse ⁹ recoge resultados de un total de 12 estudios. Los resultados indican una mejoría en depresión de 4.56 puntos en el HRSD en el grupo experimental respecto al control, siendo tal resultado significativo y de moderada a alta heterogeneidad ($I^2=0.61$, $p < 0.05$)

Calidad baja

En los datos recogidos para la depresión de autoinforme hay un efecto positivo del grupo experimental sobre el control, con una $d=-0.58$, en la mejora en depresión, siendo la heterogeneidad de baja a moderada ($I^2=0.46$, $p=0.14$).

Calidad baja

2.2. Mejora el consumo de sustancias

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento control:

El metaanálisis de Hesse ⁹ recoge resultados de un total de 4 estudios. Los resultados indican una mejoría en el consumo de sustancias de $d=13.75$, en los cuatro estudios en que hicieron dicha comparación.

Calidad moderada

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue BAJA en el caso de la evaluación de la mejoría de los síntomas depresivos y MODERADA para la disminución en el consumo de sustancias.

La principal razón para puntuar esta evidencia como moderada fue el reducido número de pacientes incluidos. También en el artículo publicado faltan datos relevantes como el sexo de los sujetos, usar varios instrumentos de evaluación, etc.

4. Recomendaciones (Algoritmo 6)

En los pacientes con depresión y trastorno por uso de sustancias se ha encontrado una mejora en depresión de 4.56 puntos en el HRSD en el grupo experimental respecto del control, siendo el resultado significativo y de moderada a alta heterogeneidad ($I^2=0.61$, $p < 0.05$). Los datos de autoinforme para la depresión indican un efecto positivo del grupo experimental sobre el control,

con una $d=-0.58$, siendo la heterogeneidad de baja a moderada ($I^2=0.46$, $p=0.14$). Esto le lleva a Hesse ⁹ a concluir que "el presente estudio meta-analítico indica que el tratamiento psicológico integrado para la depresión y el trastorno por consumo de sustancias es una aproximación prometedora para los pacientes con esta comorbilidad". Pero aún así concluyen que los tratamientos psicoterapéuticos para los trastornos de depresión y trastorno por consumo de sustancias son prometedores pero que no hay suficiente apoyo empírico actualmente para los mismos de que con ellos se mejore la depresión (recomendación débil).

Pregunta 20

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas de esquizofrenia, para la disminución del consumo de sustancias o para la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad en los pacientes con esquizofrenia y consumo de sustancias?

1.Introducción

Se ha identificado un metaanálisis de estudios ECA ¹⁸² que evalúa las intervenciones psicosociales en personas con consumo de sustancias y trastorno mental grave.

Respecto al efecto del tratamiento psicológico en la disminución de los síntomas psicóticos, se comparó tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de 2 ECA) y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 8 ECA). En el tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó la presencia de síntomas de esquizofrenia con la PANSS a los 12 meses. En la comparación de tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluaron a los 3 meses con la Insight Scale y en la comparación entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluaron con los síntomas positivos y los síntomas negativos con la PANSS a los 6 meses.

En lo que respecta a la disminución del consumo de sustancias, las intervenciones evaluadas fueron tratamiento integrado versus tratamiento usual (resultados procedentes de 4 ECA), tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de 2 ECA), entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 8 ECA) y manejo de contingencias versus tratamiento estándar (resultados procedentes de dos ECA). En el tratamiento integrado versus tratamiento usual se evaluó el consumo de alcohol en los últimos 36 meses, el consumo de otras sustancias en los últimos 36 meses y se utilizó la escala SATS (Substance Abuse Treatment Scale). En el tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el consumo de cannabis en los últimos 30 días y seis meses y se utilizó el OTI (Opiate Treatment Index) para evaluar el consumo de distintas sustancias a los meses. En la comparación tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluó el consumo de cannabis en el último mes durante seis meses. En entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el abuso/dependencia de alcohol y de cannabis durante un año y el no mantenimiento de la abstinencia al alcohol durante seis meses. Y en la comparación manejo de contingencias versus tratamiento estándar se evaluó el consumo de psicoestimulantes mediante controles de orina durante seis meses.

Se han evaluado diferentes variables pragmáticas: número de hospitalizaciones y funcionamiento general. Se comparó tratamiento integrado versus tratamiento usual (resultados procedentes de cuatro ECA), tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados procedentes de 7 ECA), tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual (resultados procedentes de dos ECA), entrevista motivacional versus tratamiento usual (resultados

procedentes de 8 ECA). En la comparación tratamiento integrado versus tratamiento usual se evaluó el número de hospitalizaciones durante 36 meses y el funcionamiento general mediante la escala GAF (Global Assessment of Functioning) durante 36 meses. En tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional versus tratamiento usual el funcionamiento general mediante la escala GAF durante 6 meses. En el tratamiento cognitivo conductual versus tratamiento usual se evaluó el funcionamiento con la SOFAS (The Social and Occupational Functioning Scale) a los 6 meses. Y en la comparación entrevista motivacional versus tratamiento usual se evaluó el funcionamiento con la escala GAF a los 12 meses y con la SOFA a los 12 meses.

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología psicótica mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (PANSS, Insight Scale)

Tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 274 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución de los síntomas psicóticos (n= 274; SMD 2.52; IC 95%: -0.68 a 5.72) ([Anexo 5, Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

Tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual:

Respecto a la comparación tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual, el metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 105 pacientes. No se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en relación a la mejora de síntomas psicóticos (n= 105; SMD 0.52; IC 95%: -0.78 a 1.82) ([Anexo 5, Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes. No mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en relación a la mejora de síntomas psicóticos (evaluación de síntomas positivos: n= 62; SMD -0.1; IC 95%: -2.58 a 2.38) (evaluación de síntomas negativos: n= 62; SMD 0; IC 95%: -1.8 a 1.8) ([Anexo 5, Tablas 32 a 36](#)).

Calidad muy baja

2.2. Mejora del consumo de sustancias

Tratamiento integrado vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 143 pacientes en los que se evalúa el consumo de alcohol a los 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de alcohol (n= 143; RR 1.15; IC 95%: 0.84 a 1.56) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 83 pacientes en los que se evalúa el consumo de sustancias a los 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de sustancias (n= 83; RR 0.89; IC 95%: 0.63 a 1.25) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 203 pacientes en los que se evalúa el uso de sustancias con la SATS a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento integrado y el grupo de tratamiento usual en la remisión del consumo de sustancias con la SATS (n= 203; SMD 0.07; IC 95%: -0.28 a 0.42) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual y entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 119 pacientes en los que se evalúa el consumo de distintas sustancias en el último mes con el OTI. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de sustancias (n= 109; SMD 0.19; IC 95%: -0.22 a 0.6) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 42 pacientes en los que se evalúa el consumo de cannabis en el último mes a los 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de cannabis (n= 42; SMD -0.3; IC 95%: -2.84 a 2.24) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual:

Respecto a la comparación tratamiento cognitivo conductual vs. tratamiento usual, el metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 47 pacientes en los que se evalúa el consumo de cannabis en el último mes a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento cognitivo conductual y el grupo de tratamiento usual en la disminución del consumo de cannabis (n= 47; RR 1.3; IC 95%: 0.79 a 2.15) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 52 pacientes en los que se evalúa el abuso/dependencia del alcohol durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n= 52; RR 1.35; IC 95%: 0.62 a 2.92) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes en los que se evalúa el abuso/dependencia del cannabis durante 12 meses. No mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (n= 62; RR 0.77; IC 95%: 0.49 a 1.21) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 28 pacientes en los que se evalúa la no abstinencia al alcohol durante 6 meses. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, el porcentaje que no mantuvo la abstinencia a los 6 meses en el grupo experimental fue del 42% mientras que el 92% del grupo control no la mantuvo (n= 28; RR 0.36; IC 95%: 0.17 a 0.75) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Manejo de contingencias vs. tratamiento usual:

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 176 pacientes en los que se evalúa el consumo de estimulantes a través de análisis de orina. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a las 12 semanas (10% de consumos en el grupo experimental frente a un 25% en el grupo control) pero no a los 6 meses (n= 176; RR 0.83; IC 95%: 0.65 a 1.06) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

2.3. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la variable número de hospitalizaciones.

Tratamientos integrados vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 198 pacientes en los que se evalúa el número de hospitalizaciones que han tenido durante 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=198; RR 0.88; IC 95%:0.64 a 1.19) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

2.4. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: Funcionamiento evaluado mediante la escala GAF.

Tratamientos integrados vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 170 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 36 meses. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n=170;MD 0.4; IC 95%:- 2.47 a 3.27) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad baja

Tratamiento cognitivo conductual más entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 445 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n= 445;MD 1.24; IC 95%:-1.86 a 4.34) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013)¹⁸² recoge resultados de un total de 54 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala GAF durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=54;MD 2.3; IC 95%:-1.3 a 5.9) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

2.5. Mejoría de variables pragmáticas y de funcionalidad mediante la determinación de medidas pragmáticas: Funcionamiento social y ocupacional evaluado mediante la escala SOFA.

Tratamiento cognitivo conductual vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013) ¹⁸² recoge resultados de un total de 47 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala SOFA durante 6 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=47;MD -4.7; IC 95%:-14.52 a 15.12) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

Entrevista motivacional vs tratamiento usual

El metaanálisis de Hunt et al. (2013) ¹⁸² recoge resultados de un total de 62 pacientes en los que se evalúa la puntuación obtenida en la escala SOFA durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (n=62;MD 2.7; IC 95%:-1.08 a 6.48) (Anexo 5, Tablas 32 a 36).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MUY BAJA en el caso de la evaluación de la mejoría de los síntomas psicóticos, BAJA en 6 de los resultados de la mejora de consumo de sustancias y MUY BAJA en 4 resultados. En el caso de las variables pragmáticas en dos resultados la calidad fue BAJA y en cuatro MUY BAJA ¹⁸².

Las principales causas para puntuar negativamente esta evidencia fueron: en algunos casos únicamente se contaba con un estudio por lo que no se podían establecer comparaciones, los participantes en los estudios podían ser dependientes de más de una sustancia, en algunos de los casos los participantes y/o los profesionales no eran ciegos, el tamaño de la muestra en ocasiones era pequeño y en algunos estudios se utilizó como criterio de exclusión ser dependiente de sustancias.

4. Recomendaciones (Algoritmo 7)

- En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología psicótica, aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

-
- En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en lo que respecta a la mejoría del consumo de sustancias en la mayoría de los estudios analizados, aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia BAJA o MUY BAJA de dichos estudios. Únicamente se encontraron diferencias significativas señalando mejores resultados de abstinencia en el consumo de alcohol a los 6 meses con la intervención de entrevista motivacional (calidad MUY BAJA) y mejores resultados de abstinencia en estimulantes a las 12 semanas con la intervención de manejo de contingencias (calidad BAJA). Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).
 - En los pacientes con Esquizofrenia y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre las distintas intervenciones psicológicas evaluadas en lo que respecta a la mejoría de las variables pragmáticas y de funcionalidad evaluadas (número de hospitalizaciones, escala GAF y escala SOFAS) en los estudios analizados, aunque debe tenerse en consideración la calidad de evidencia BAJA o MUY BAJA de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

Pregunta 28

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por estrés postraumático (TEPT) o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TEPT y consumo de sustancias?

1.Introducción

Se ha identificado un metaanálisis que recoge 9 estudios ECA ²⁹⁷ que evalúa la evidencia del tratamiento psicoterapéutico integrado en personas con trastornos por consumo de sustancias y trastorno por estrés postraumático (TEPT) en comparación con tratamiento no integrado. Se considera tratamiento psicoterapéutico integrado al abordaje coordinado y simultáneo del tratamiento de ambos trastornos dentro del mismo servicio y realizado por el mismo equipo profesional.

Respecto al tratamiento psicológico utilizado para la intervención sobre el consumo de sustancias y el TEPT, los ECA analizados usaron los siguientes programas:

- Evaluación y recuperación de ambos trastornos que coocurren (1 ECA): 9 horas a la semana de psicoeducación y entrenamiento en habilidades a lo largo de 12 semanas. Diseñado para fortalecer la identificación con la comunidad, psicoeducación, el tratamiento de las adicciones y traumas informados y manejo de casos. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.
- Búsqueda de seguridad (4 ECA): 25 sesiones grupales o individuales que se llevan a cabo dos veces por semana. Los componentes son: psicoeducación, las habilidades de afrontamiento y de eficacia interpersonal, el procesamiento cognitivo y la reestructuración. La exposición no es parte del protocolo, pero se ha evaluado como un complemento. Tratamiento único.
- Terapia para el trastorno por estrés postraumático y la dependencia de sustancias (1 ECA): 20 semanas de tratamiento individual. Fase I: centrada en la adicción, información sobre el trauma (establecer la abstinencia); Fase II: centrada en el trauma, información sobre las adicciones. Los componentes son: prevención de recaídas cognitivo-conductual y habilidades de afrontamiento para el consumo de sustancias, psicoeducación, entrenamiento en inoculación de estrés y exposición en vivo para el TEPT. Tratamiento único.
- Terapia y grupo de educación de recuperación adaptativa del trauma (1 ECA): 8-9 sesiones en grupos específicos por género. Los componentes son: psicoeducación, procesamiento cognitivo, habilidades de regulación emocional y trabajo narrativo personal. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.
- Modelo de empoderamiento y recuperación del trauma (1 ECA): intervención grupal de 33 sesiones para mujeres. Los componentes son: psicoeducación, reestructuración cognitiva, asertividad y habilidades de regulación emocional. También se realiza una breve exposición al trauma, pero no se ha evaluado. Se lleva a cabo dentro del tratamiento por consumo de sustancias.

- Tratamiento para dejar de fumar integrado (1 ECA): Seis sesiones con un manual guía, de 20 minutos de duración para dejar de fumar junto con sesiones programadas regularmente de terapia para el trastorno por estrés postraumático. El programa para dejar de fumar incluye apoyo conductual, manejo del estrés y farmacoterapia. Se lleva a cabo dentro del tratamiento para el TEPT.

Por lo Tanto, respecto al tipo de intervención realizada la mayoría de los protocolos combinan apoyo social, psicoeducación y componentes cognitivo-conductuales para aumentar la motivación y la autoestima; solución de problemas, habilidades interpersonales y de regulación emocional; y desarrollo de estrategias para identificar y hacer frente a trauma y a estímulos relacionados con el consumo de sustancias. Sólo tres ECA utilizan protocolos que incluyen la terapia de exposición para el TEPT.

Para evaluar los resultados de la intervención, y por lo tanto como criterio para formar parte del análisis, los estudios debían señalar datos cuantitativos de uso de consumo de sustancias y/o severidad de los síntomas del TEPT. El tipo de medida utilizada puede variar (ej., autoinformada vs. validación bioquímica).

2. Desenlaces

2.1. Mejoría de la sintomatología de TEPT

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento psicológico no integrado:

El metaanálisis de Torchalla et al. (2012)²⁹⁷ recoge resultados de un total de 1405 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución de los síntomas de TEPT (n= 1405; d = 0.88; IC 95%: 0.66 a 0.09) (Anexo 5, Tabla 49).

Calidad muy baja

2.2. Mejora del consumo de sustancias

Tratamiento psicológico integrado vs. tratamiento psicológico no integrado:

El metaanálisis de Torchalla et al. (2012)²⁹⁷ recoge resultados de un total de 1405 pacientes, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la disminución del consumo de sustancias (n= 1405; d = 0.60; IC 95%: 0.42 a 0.78) (Anexo 5, Tabla 49).

Calidad muy baja

3. Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos para contestar esta pregunta fue MUY BAJA. Las principales causas para puntuar negativamente esta evidencia fueron: los programas de intervención evaluados eran muy diversos y con escasa presencia del tratamiento de exposición para el TEPT, las muestras de participantes tienen características muy diferentes (mujeres, adolescentes, veteranos de

guerra...), variedad respecto al tipo de sustancia consumida y alguno de los estudios tiene un tamaño muestral muy pequeño (ej., N = 19)

4. Recomendaciones (Algoritmo 8)

- En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre realizar una intervención con tratamientos psicológicos integrados y realizarla con tratamientos no integrados en lo que respecta a la mejoría de la sintomatología del TEPT, con ambos tipos de intervenciones se obtienen una disminución de los síntomas. Debe tenerse en consideración la calidad de evidencia **MUY BAJA** de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).
- En los pacientes con TEPT y consumo de sustancias no parecen existir diferencias entre realizar una intervención con tratamientos psicológicos integrados y realizarla con tratamientos no integrados en lo que respecta a la disminución del consumo de sustancias. Con ambos tipos de intervenciones se obtienen una disminución del consumo. Debe tenerse en consideración la calidad de evidencia **MUY BAJA** de dichos estudios. Por este motivo, no es posible realizar ninguna recomendación sobre cuál es la intervención psicológica más eficaz en estos pacientes (recomendación débil).

Pregunta 43

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del Trastorno Bipolar o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con Trastorno Bipolar y consumo de sustancias?

1. Introducción

En relación al trastorno bipolar y su comorbilidad con el trastorno por consumo de sustancias no se ha encontrado ningún meta-análisis sobre esta cuestión. Únicamente hay disponibles dos estudios RCT. En el primero analizan la eficacia de la utilización de la terapia de grupo o consejo de drogas en grupo en pacientes con trastorno bipolar y dependencia de sustancias ²³² y en el segundo la utilización de la terapia de grupo integrada en pacientes bipolares con dependencia de sustancias ²⁴³.

La terapia de grupo integrada es una terapia que se ha desarrollado para aquellos pacientes bipolares que al tiempo consumen sustancias, existiendo manual de tratamiento del mismo. Incluye los componentes de:

- 1) Regla de recuperación principal (pase lo que pase, no beba, no consuma sustancias, y tome la medicación que le han prescrito cada día, ¡pase lo que pase!
- 2) Evite los disparadores del consumo cuando le sea posible, no se enfrente solo a ellos, distráigase de ellos afrontándolos activamente o evitándolos.
- 3) Combata el pensamiento depresivo con el pensamiento de recuperación.
- 4) Intente ver aspectos desde el punto de vista de otras personas para desarrollar relaciones saludables.
- 5) Trabaje para aceptar su enfermedad y céntrese en cómo debe cuidarse de sí mismo.
- 6) Conozca los signos tempranos de advertencia de la aparición de un episodio del estado de ánimo y busque cuanto antes ayuda para el mismo.
- 7) Practique decir “no” a las sustancias y al alcohol.
- 8) Acuda a un grupo de autoayuda para apoyar su proceso de recuperación.
- 9) Tome la medicación que le han prescrito cada día.
- 10) Elija un pensamiento de recuperación sobre un pensamiento de recaída.
- 11) Cuídese a sí mismo (practicando la higiene de sueño y evitando conductas sexuales de riesgo).

En el estudio de Weiss et al. ²³² de 105 potenciales pacientes con trastorno bipolar y TUS, 62 fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos, dado que 31 no completaron la evaluación, 12 no

cumplieron todos los criterios de inclusión y el resto no participó por distintos motivos. Los grupos fueron 1) el que recibió terapia de grupo integrada (n=31), y 2) el que recibió consejo sobre sustancias en grupo (n=31). Esto se hizo a lo largo de 20 sesiones. A su vez de los dos grupos experimentales, del primero abandonaron 7 el tratamiento y del segundo 14. Al tiempo que recibían la intervención psicológica también estaban tomando medicación para su trastorno bipolar, la mayoría valproato (n=19, 30.6%), seguido de litio (n=15, 24.2%); alrededor de la mitad recibían más de un estabilizador del estado de ánimo. En este estudio evaluaron el descenso en el consumo de sustancias y el descenso en los problemas de estado de ánimo, mediante la escala de depresión de Hamilton, la escala de manía de Young y las semanas enfermo.

En el estudio de Weiss et al.²⁴³ tiene como objetivo replicar el estudio anterior, pero esta vez en vez de utilizar 20 sesiones lo redujeron a 12. En este caso de los 131 potenciales pacientes se redujeron, una vez aplicados los criterios de exclusión o de los que no quisieron participar, a 61 que fueron asignados como en el estudio anterior a un grupo de terapia de grupo integrado (N=31) o a un grupo de consejo de sustancias en grupo (N=30). En ambos grupos 6 abandonaron el tratamiento. La duración del tratamiento de las 11 sesiones fue de 3 meses. El seguimiento de este estudio fue de 3 meses. Los resultados se analizaron en el descenso del consumo de sustancias y del descenso en el porcentaje de episodios maníacos y depresivos y de las puntuaciones en la escala de depresión de Hamilton y en la Escala de Manía de Young.

Como en el estudio anterior, al tiempo que recibían este tratamiento psicológico estaban medicados con valproato (29.5%), litio (27.9%), olanzapina (16.4%), etc. Un tercio de los pacientes tomaban dos o más fármacos estabilizadores de su estado de ánimo.

2. Desenlaces

2.1. Mejora del consumo de sustancias

En el estudio de Weiss et al.²³² el consumo de sustancias descendió durante el tratamiento, en relación a la línea base, en el grupo de terapia de grupo integrada en comparación con el consejo de sustancias en grupo (para cualquier sustancia, $z=-6.47$, $p<.001$; para alcohol, $z=-4.26$, $p<.001$; intoxicación por alcohol, $z=-2.71$, $p<.01$; ASI-alcohol, $z=-5.45$, $p<.001$). En el seguimiento a los tres meses se mantenía dicha diferencia ((para cualquier sustancia, $z=-6.21$, $p<.001$; para alcohol, $z=-5.41$, $p<.001$; intoxicación por alcohol, $z=-5.53$, $p<.001$; ASI-alcohol, $z=-3.88$, $p<.001$).

En el estudio de Weiss et al.²⁴³, en donde replicaron el estudio anterior, pero en este caso en 11 sesiones en vez de las 20 del estudio anterior, no encontraron mejoras en el consumo de sustancias ni al final del tratamiento ni en el seguimiento de 3 meses., con la excepción de la puntuación del ASI-Alcohol en el seguimiento de 3 meses ($p<.05$), cuando se comparaban ambos grupos entre sí, y en el menor número de días de consumo de cualquier sustancia a los 3 meses ($p<.10$) entre los dos grupos entre sí. Lo que sí se encontraba era que había diferencias significativas en el descenso del consumo de sustancias, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento en cada uno de los grupos considerados de modo independiente. Esto indica que ambos tratamientos producen una reducción significativa en el consumo de sustancias pero que apenas existen diferencias entre ambos grupos de comparación.

2.2. Mejoría de la sintomatología depresiva mediante la disminución en la puntuación obtenida en escalas clínicas (HRSD de Hamilton y Escala de Manía de Young)

En el estudio de Weiss et al.²³² las puntuaciones en las escalas de depresión (HRSD de Hamilton) y la Escala de Manía de Young descendieron significativamente. Así, las puntuaciones de éstas descendieron durante el tratamiento, en relación a la línea base, en el grupo de terapia de grupo integrada en comparación con el consejo de sustancias en grupo (para la escala HRSD de Hamilton, $z=4.41$, $p<.001$; $z=4.23$, $p<.001$ para la Escala de Manía de Young). En el seguimiento a los tres meses se mantenía dicha diferencia ($z=6.48$, $p<.001$ para la HRSD de Hamilton; $z=-2.43$, $p<.05$ para la Escala de Manía de Young).

En el estudio de Weiss et al.²⁴³ no se encontraron diferencias entre los dos grupos entre sí en la escala HRSD de depresión ni en la Escala de Manía de Young ni al final del tratamiento ni en el seguimiento de 3 meses. Lo que sí encontraron fue que había diferencias significativas en el descenso de las puntuaciones de depresión y manía, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento de 3 meses en cada uno de los grupos considerados de modo independiente. Esto indica que ambos tratamientos producen una reducción significativa en las puntuaciones de depresión y manía que apenas existen diferencias entre ambos grupos de comparación. La única diferencia relevante que apareció fue que descendía el porcentaje de episodios depresivos al final del tratamiento ($p<.10$) en la terapia de grupo integrada en relación al consejo sobre sustancias en grupo.

3. Calidad de la Evidencia

En este apartado se incluyeron dos estudios que compararon dos intervenciones diferentes, terapia de grupo integrada y consejo sobre sustancias en grupo.

La calidad de la evidencia del tratamiento evaluado indica en un estudio, con 20 sesiones, que mejora los síntomas depresivos, de manía y reduce el consumo de sustancias. Pero el tamaño de la muestra es bajo lo que no permite llegar a conclusiones consistentes. Además, el segundo estudio, con 11 sesiones, no encuentra diferencias significativas en casi ninguna comparación y alguna de las indicadas están al nivel de significación de 0.10.

En resumen, el nivel de calidad de los estudios es baja.

4. Recomendaciones

- En los pacientes con trastorno bipolar y trastorno por consumo de sustancias los datos de eficacia de los dos estudios existentes sobre utilizar terapia de grupo integrada son de calidad baja. Indican que son estudios prometedores pero que precisan más investigación (recomendación débil).

Pregunta 50

¿Es eficaz el tratamiento psicológico para la disminución de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o para la disminución del consumo de sustancias en los pacientes con TDAH y consumo de sustancias?

En el trastorno de de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) no se ha encontrado ningún meta-análisis ni ningún estudio RCT que analice específicamente la inclusión del tratamiento psicológico en personas que tengan TDAH y al mismo tiempo tengan un trastorno por consumo de sustancias. Se han publicado distintos estudios descriptivos, correlacionales o epidemiológicos sobre la patología dual entre TDAH y trastorno por consumo de sustancias, pero de ellos ninguno vale para la presente revisión, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

10

Líneas de Investigación futura

Una vez finalizada esta GPC se ha evidenciado la existencia de diversas lagunas de conocimiento y de aspectos con escasa evidencia científica. Por este motivo, consideramos que las líneas de investigación prioritarias en los pacientes con un trastorno mental y un trastorno por consumo de sustancias son las siguientes:

Líneas de investigación prioritarias GENERALES

1. Realizar ensayos clínicos aleatorizados, utilizando como comparador tanto placebo como otro principio activo.
2. Incluir en los estudios de investigación la evaluación de desenlaces relevantes para los pacientes, como la calidad de vida, la aparición de efectos secundarios, la adherencia y la progresión de la enfermedad.
3. Realizar estudios que evalúen los valores y preferencias de los pacientes respecto a las diferentes opciones terapéuticas.
4. Realizar estudios en los que se evalúen aspectos de coste-eficacia y de coste-efectividad.
5. Diseño de estudios específicos dirigidos a la obtención de indicadores en la población diana de esta GPC.
6. Estudiar las barreras y facilitadores de la adopción de las recomendaciones que se formulan en esta guía de práctica clínica

PACIENTES CON UN TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

7. Realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, incluyendo de forma conjunta el tratamiento antidepresivo y el tratamiento para el trastorno por uso de sustancias.

PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

8. Realizar ensayos clínicos en población con un Primer Episodio Psicótico.
9. Dada la evidencia disponible en la literatura sobre la eficacia de la clozapina en el manejo de estos pacientes, se recomienda evaluar en ensayos clínicos aleatorizados la eficacia de la clozapina.
10. Necesidad de incluir en los estudios formulaciones diferentes a la vía oral, como por ejemplo los antipsicóticos inyectables de larga duración con administración quincenal, mensual o trimestral.

-
11. Evaluar el potencial anticraving de los diferentes antipsicóticos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia.

PACIENTES CON UN TRASTORNO BIPOLAR Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

12. Realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, incluyendo de forma conjunta el tratamiento estabilizador y el tratamiento para el TUS.

PACIENTES CON UN TRASTORNO DE ANSIEDAD Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

13. Realizar estudios en pacientes consumidores de sustancias distintas al alcohol.
14. Realizar estudios en categorías diagnósticas no exploradas hasta la fecha como el Trastorno Obsesivo Compulsivo o el Trastorno de Angustia.
15. Realizar estudios con tratamientos farmacológicos distintos a los ISRS.

PACIENTES CON UN TDAH Y UN TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

16. Estudiar la eficacia y seguridad a largo término del tratamiento farmacológico y psicológico del TDAH en pacientes con un TDAH y un trastorno por uso de sustancias (TUS) comórbido utilizando variables pragmáticas de interés clínico.
17. Estudiar el efecto de la retirada del tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes con un TDAH y un TUS comórbido.

TRATAMIENTO PSICOLOGICO

18. Realizar estudios que utilicen como comparador distintos tratamientos psicológicos eficaces en relación a grupo control/placebo y/o tratamiento farmacológico.
19. Investigar los factores comunes a la eficacia de los distintos tratamientos psicológicos.
20. Evaluar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento psicológico y sus resultados.

11

Difusión, Implementación e Indicadores

Las GPC son útiles para mejorar la calidad asistencial y los resultados en los pacientes.

Uno de los retos actuales es lograr que los diferentes usuarios a los que va dirigida la GPC adopten sus recomendaciones y las apliquen en su contexto específico. Para lograr este objetivo es primordial planificar estrategias que vayan más allá de la simple distribución de la información y que apoyen a los usuarios a mejorar sus conocimientos y habilidad en el tema (diseminación), así como en la identificación de dificultades y fortalezas en el momento de su uso en un contexto específico (implementación).

Las barreras y facilitadores pueden definirse como aquellos factores que impiden o facilitan, total o parcialmente, la implementación del cambio en la práctica profesional, que en el caso de las GPC se manifiesta en adherencia, o falta de adherencia, a sus recomendaciones.

LAS ESTRATEGIAS DE DIFUSIÓN para implantar esta Guía de Práctica Clínica comprenden las siguientes intervenciones:

- Presentación de la Guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de Comunicación.
- Presentación de la Guía en Congresos Nacionales e Internacionales.
- Presentación de la Guía a las direcciones y subdirecciones de Salud Mental de los diferentes servicios regionales de salud.
- Distribución efectiva y dirigida a los colectivos profesionales implicados.
- Difusión de la Guía en formato electrónico en las páginas web del Ministerio de Sanidad, de GUIASALUD, Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de las sociedades científicas implicadas en el tema.
- Publicación de la Guía en revistas médicas.

El grupo de trabajo propone como **ESTRATEGIA DE IMPLEMENTACIÓN** el desarrollo de intervenciones multidisciplinares, entre las que se incluyen:

- Sesiones formativas interactivas con las unidades de gestión clínica y los profesionales
- Revisión de la adecuación de las prácticas clínicas a las recomendaciones de la Guía.
- Inclusión de objetivos y las recomendaciones de la guía en los protocolos de atención sanitaria.

BARRERAS Y FACTORES FACILITADORES

Existen una serie de barreras y facilitadores para la implementación de esta GPC. La mayoría de ellas consideran aspectos relacionados con el profesional de la salud, y el contexto social y organizativo. A continuación se comentan las barreras y facilitadores relacionados con la presente GPC.

Factores relacionados con el profesional de la salud

- **Competencia.**

-
- FACILITADOR: La incorporación de las recomendaciones de esta GPC no requiere la adquisición de formación, nuevas habilidades y conocimientos por parte de los profesionales.
 - BARRERA: Las preferencias y experiencias individuales de los profesionales pueden ser percibidas como más efectivas que las recomendaciones.
 - **Actitudes y opiniones de los profesionales.**
 - FACILITADOR: Aspectos como la dificultad para llevar a cabo las recomendaciones (habilidad, tiempo), la credibilidad de la autoría de la GPC, la aplicabilidad de las recomendaciones a las condiciones reales de trabajo o la percepción de pérdida de autonomía al realizar su trabajo no constituyen una barrera en esta GPC.
 - BARRERA: la falta de evidencia científica puede ocasionar que los profesionales tiendan a ensayar nuevos fármacos o combinaciones en los pacientes con un trastorno mental y un consumo de sustancias comórbido.
 - **Motivación para el cambio.**
 - FACILITADOR: La implementación de esta GPC no vulnera el código ético, no comporta ingresos económicos ni afecta la carga de trabajo.

Factores relacionados con el contexto social

- **Pacientes.**
 - FACILITADOR: El sexo, la edad y la etnia de los pacientes no constituyen barreras para la implementación de esta GPC.
 - BARRERA: las expectativas de los pacientes acerca de las pruebas diagnósticas o tratamientos que deben recibir constituye una barrera debido a la escasa evidencia científica y de recomendaciones sobre dichos tratamientos.

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico y psicológico de estos pacientes constituye una barrera.

Factores relacionados con el contexto organizativo

- **Organización y estructura.**
 - FACILITADOR: El trabajo multidisciplinar en equipo constituye un factor facilitador.
 - BARRERA: No hay ningún factor de estructura y/o organización que pueda constituir una barrera para la implementación de esta GPC. No se requieren medidas económicas especiales para la implementación de esta GPC.

Factores relacionados con la propia GPC

FACILITADOR:

- Se han evitado términos o expresiones que por su ambigüedad pudieran inducir a diferentes interpretaciones de las recomendaciones clínicas.
- Se ha añadido un glosario de abreviaturas.
- Se ha intentado utilizar una presentación de las recomendaciones clara y lógica, con la ayuda de tablas y algoritmos.

-
- En toda la GPC se ha utilizado un formato y un lenguaje que facilite el trabajo diario con los pacientes.
 - Se han destacado y repetido los aspectos fundamentales y recomendaciones de esta GPC.
 - Se ha intentado diseñar una presentación atractiva: cuidando el tipo de letra y los colores, utilizando resúmenes y restringiendo el número de referencias bibliográficas.
 - Las recomendaciones se han elaborado con un elevado rigor metodológico.
 - Las recomendaciones no son complejas y su coste de implementación es bajo.

INDICADORES

Tras haber consultado la página de la Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/compare/index.aspx>), no se hallaron indicadores específicos para la población objeto de esta GPC. El grupo de trabajo consideró necesaria la realización de proyectos específicos para su elaboración, por lo que se incluye dentro de las líneas de investigación futura.

12

Actualización

La literatura científica disponible recomienda actualizar las recomendaciones de una guía de práctica clínica cada tres a cinco años (Voisin 2008). Este período de tiempo se toma como referencia para la actualización de esta guía.

Las preguntas cruciales a responder en el momento de plantearse una actualización de esta GPC serán las siguientes:

- ¿Existen diferencias significativas entre la información con la que se elaboraron las recomendaciones de la GPC y la nueva evidencia encontrada?
- ¿Afecta de manera relevante esta nueva información a las recomendaciones?
- ¿La graduación de la fuerza de las recomendaciones de la GPC continúa siendo la misma?

Para dar respuesta a estas preguntas será necesario hacer un análisis de las recomendaciones de la GPC en cuestión, de su vigencia y adecuación a los nuevos estudios examinados. En definitiva, valorar hasta qué punto los nuevos resultados y el actual contexto (científico-tecnológico, sociológico y cultural) difieren de los de la GPC original. La ponderación de todo ello permitirá valorar el grado de vigencia y la necesidad de cambios, y por tanto decidir, de manera razonada y objetiva, la pertinencia o no de la actualización de la GPC.

Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía (disponible en www.guiasalud.es), y siguiendo las recomendaciones del Manual Metodológico para la actualización de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud vigente.

E. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol. Psychiatry* 2004;56(10):730-737. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.034.
2. Lunskey Y, Balogh R. Dual diagnosis: A national study of psychiatric hospitalization patterns of people with developmental disability. *Can. J. Psychiatry* 2010;55(11):721-728. doi:10.1186/1471-244X-11-64.
3. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-2518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2232018>.
4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005;62(6):617-27. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617.
5. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007;64(7):830-842. doi:10.1001/archpsyc.64.5.566.
6. Sheidow AJ, McCart M, Zajac K, Davis M. Prevalence and impact of substance use among emerging adults with serious mental health conditions. *Psychiatr. Rehabil. J.* 2012;35(3):235-43. doi:10.2975/35.3.2012.235.243.
7. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2005;85(3):301-15. doi:10.1016/j.jad.2004.11.009.
8. Baker AL, Thornton LK, Hiles S, Hides L, Lubman DI. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2012;139(3):217-229. doi:10.1016/j.jad.2011.08.004.
9. Hesse M. Integrated psychological treatment for substance use and co-morbid anxiety or depression vs. treatment for substance use alone. A systematic review of the published literature. *BMC Psychiatry* 2009;9:6. doi:10.1186/1471-244X-9-6.
10. Chengappa KNR, Perkins KA, Brar JS, et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 2014;75(7):765-772. doi:10.4088/JCP.13m08756.
11. Baker AL, Kavanagh DJ, Kay-Lambkin FJ, et al. Randomized controlled trial of MICBT for co-existing alcohol misuse and depression: Outcomes to 36-months. *J. Subst. Abuse Treat.* 2014;46(3):281-290. doi:10.1016/j.jsat.2013.10.001.
12. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J. Clin. Psychiatry* 2006;67 Suppl 7(suppl 7):24-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961421>.

-
13. Torchalla I, Nosen L, Rostam H, Allen P. Integrated treatment programs for individuals with concurrent substance use disorders and trauma experiences: a systematic review and meta-analysis. *J. Subst. Abuse Treat.* 2012;42(1):65-77. doi:10.1016/j.jsat.2011.09.001.
 14. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, et al. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;10(10):CD001088. doi:10.1002/14651858.CD001088.pub3.
 15. Tsoi D, Porwal M WA, Tsoi DT, Porwal M, et al. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(6):CD007253. doi:10.1002/14651858.CD007253.pub2.
 16. Ipser JC, Wilson D, Akindipe TO, Sager C, Stein DJ. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007505. doi:10.1002/14651858.CD007505.pub2.
 17. Kishi T, Iwata N. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;265(3):259-68. doi:10.1007/s00406-014-0551-3.
 18. Nunes E V, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1887-1896. doi:10.1001/jama.291.15.1887.
 19. Wilson RP, Bhattacharyya S. Antipsychotic efficacy in psychosis with co-morbid cannabis misuse: A systematic review. *J. Psychopharmacol.* 2016;30(2):99-111. doi:10.1177/0269881115612237.
 20. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
 21. Mustafa RA, Santesso N, Brozek J, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *J. Clin. Epidemiol.* 2013;66(7):736-42-5. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.004.
 22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
 24. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
 25. RevMan 5.2 User Guide.
 26. Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. *Heal. Res. policy Syst.* 2006;4:15. doi:10.1186/1478-4505-4-15.
 27. Brouwers MC, Makarski J, Levinson AJ. A randomized trial to evaluate e-learning interventions designed to improve learner's performance, satisfaction, and self-efficacy with the AGREE II.

Implement. Sci. 2010;5:29. doi:10.1186/1748-5908-5-29.

28. Levin FR, Bisaga A, Raby W, et al. Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008;(1):80-9. doi:10.1016/j.jsat.2006.11.012.
29. Vázquez FL, Torres Á, Otero P, Díaz O. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-IV axis I mental disorders among female university students. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2011;199(6):379-83. doi:10.1097/NMD.0b013e31821cd29c.
30. Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Salvany A. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2-3):147-156. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013.
31. Torrens M, Rossi PC, Martinez-Riera R, Martinez-Sanvisens D, Bulbena A. Psychiatric comorbidity and substance use disorders: Treatment in parallel systems or in one integrated system. *Subst. Use Misuse* 2012;47(8-9):1005-1014. doi:10.3109/10826084.2012.663296.
32. Lai HMX, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015:1990-2014. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.
33. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(1):55-68. doi:10.1056/NEJMra073096.
34. Krishnan V, Nestler EJ. **【BD-3A】** The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455(7215):894-902. doi:10.1038/nature07455.
35. Valverde O, C??l??rier E, Baranyi M, et al. GPR3 receptor, a novel actor in the emotional-like responses. *PLoS One* 2009;4(3). doi:10.1371/journal.pone.0004704.
36. Valverde O, Torrens M. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. *Neuroscience* 2012;204:193-206. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.09.031.
37. Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *Am. J. Psychiatry* 2005;162(8):1483-1493. doi:10.1176/appi.ajp.162.8.1483.
38. Gutierrez-Sacristan A, Grosdidier S, Valverde O, et al. PsyGeNET: A knowledge platform on psychiatric disorders and their genes. *Bioinformatics* 2014;31(18):3075-3077. doi:10.1093/bioinformatics/btv301.
39. Wise RA. Opiate reward: Sites and substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1989;13(2-3):129-133. doi:10.1016/S0149-7634(89)80021-1.
40. Nestler EJ, Carlezon W a. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol. Psychiatry* 2006;59(12):1151-1159. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.018.
41. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction* 2006;101(SUPPL. 1):76-88. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01592.x.
42. Boschloo L, Vogelzangs N, Smit JH, et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect. Disord.* 2011;131(1-3):233-42. doi:10.1016/j.jad.2010.12.014.

-
43. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106(5):906-914. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x.
 44. Beghi M, Rosenbaum JF, Cerri C, Cornaggia CM. Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013;9:1725-36. doi:10.2147/NDT.S40213.
 45. Brady KT, Randall CL. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1999;22(2):241-252. doi:10.1016/S0193-953X(05)70074-5.
 46. Lopez A, Becona E. Depression and cocaine dependence. *Psychol. Rep.* 2007;100(2):520-524. doi:10.2466/PRO.100.2.520-524.
 47. Araos P, Vergara-Moragues E, Pedraz M, et al. [Psychopathological comorbidity in cocaine users in outpatient treatment]. *Adicciones* 2014;26(1):15-26.
 48. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, et al. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: Induced versus independent disorders. *Addiction* 2008;103(2):284-293. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02076.x.
 49. Vergara-Moragues E, González-Saiz F, M. Lozano O, et al. Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: Substance-induced versus independent disorders. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):734-741. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.043.
 50. Hall SM, Prochaska JJ. Treatment of smokers with co-occurring disorders: emphasis on integration in mental health and addiction treatment settings. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2009;5:409-31. doi:10.1146/annurev.clinpsy.032408.153614.
 51. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-Morbidity of Smoking in Patients with Psychiatric and Substance Use Disorders. *Am. J. Addict.* 2005;14(2):106-123. doi:10.1080/10550490590924728.
 52. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness. *Jama* 2000;284(20):2606. doi:10.1001/jama.284.20.2606.
 53. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob. Res.* 2008;10(12):1691-1715. doi:10.1080/14622200802443569.
 54. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Naltrexone effects on short-term and long-term smoking cessation. *J. Addict. Dis.* 1999;18(1):31-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234561>.
 55. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(6):670-679.
 56. Hitsman B, Papandonatos GD, McChargue DE, et al. Past major depression and smoking cessation outcome: A systematic review and meta-analysis update. *Addiction* 2013;108(2):294-306. doi:10.1111/add.12009.
 57. Weinberger AH, Mazure CM, Morlett A, McKee SA. Two decades of smoking cessation treatment research on smokers with depression: 1990-2010. *Nicotine Tob. Res.* 2013;15(6):1014-1031. doi:10.1093/ntr/nts213.

-
58. Bolam B, West R, Gunnell D. Does smoking cessation cause depression and anxiety? Findings from the ATTEMPT cohort. *Nicotine Tob. Res.* 2011;13(3):209-214. doi:10.1093/ntr/ntq244.
 59. Gierisch JM, Bastian LA, Calhoun PS, McDuffie JR, Williams JW. Smoking cessation interventions for patients with depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2012;27(3):351-360. doi:10.1007/s11606-011-1915-2.
 60. Cuenca-Royo AM, Torrens M, Sánchez-Niubó A, Suelves JM, Domingo-Salvany A. Psychiatric morbidity among young-adults cannabis users. *Adicciones* 2013;25(1):45-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487279>.
 61. Guillem E, Pelissolo a, Vorspan F, Bouchez-Arbabzadeh S, Lépine J-P. [Sociodemographic profiles, addictive and mental comorbidity in cannabis users in an outpatient specific setting]. *Encephale.* 2009;35(3):226-33. doi:10.1016/j.encep.2008.03.010.
 62. Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):356-361. doi:10.1016/j.psychres.2010.09.014.
 63. Martín-Santos R, Torrens M, Poudevida S, et al. 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addict. Biol.* 2010;15(1):15-22. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00180.x.
 64. Aharonovich E, Liu X, Nunes E, Hasin DS. Suicide attempts in substance abusers: effects of major depression in relation to substance use disorders. *Am. J. Psychiatry* 2002;159(9):1600-1602. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12202286.
 65. Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S, Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002;59(4):375-380. doi:10.1001/archpsyc.59.4.375.
 66. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 2008;21(1):14-18. doi:10.1097/YCO.0b013e3282f32408.
 67. Marmorstein NR. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):248-253. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.003.
 68. Blanco C, Alegria AA, Liu SM, et al. Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2012;73(6):865-873. doi:10.4088/JCP.10m06673.
 69. Landheim AS, Bakken K, Vaglum P. Impact of comorbid psychiatric disorders on the outcome of substance abusers: a six year prospective follow-up in two Norwegian counties. *BMC Psychiatry* 2006;6:44. doi:10.1186/1471-244X-6-44.
 70. Samet S, Fenton MC, Nunes E, Greenstein E, Aharonovich E, Hasin D. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction* 2013;108(1):115-123. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04010.x.

-
71. Martin-Santos R, Fonseca F, Domingo-Salvany A, et al. Dual Diagnosis in the Psychiatric Emergency Room in Spain. *Eur. J. Psychiatry* 2006;20:147-156. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc5&NEWS=N&AN=2007-00042-002>.
 72. Riper H, Andersson G, Hunter SB, de Wit J, Berking M, Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: A meta-analysis. *Addiction* 2014;109(3):394-406. doi:10.1111/add.12441.
 73. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78(1):1-22. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004.
 74. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al. Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers. *Psychopharmacol. Bull.* 1997;33:165-170.
 75. Gual a., Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: A randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(6):619-625. doi:10.1093/alcac/agg124.
 76. Kranzler HR, Mueller T, Cornelius J, et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006;26(1):13-20. doi:10.1097/01.jcp.0000194620.61868.35.
 77. Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003;23(6):553-62. doi:10.1097/01.jcp.0000095346.32154.41.
 78. Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001;21(2):143-53. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/00004714-200104000-00005>.
 79. Roy A. Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biol. Psychiatry* 1998;44:633-637. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223%2897%2900509-X>.
 80. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am. J. Psychiatry* 2010;167(6):668-675. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08060852.
 81. Sobell L, Sobell M. Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: *Measuring Alcohol Consumption Psychosocial and Biochemical Methods.*; 1992:41-72. doi:10.1007/978-1-4612-0357-5_3.
 82. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Desipramine for Primary Alcohol Dependence Stratified on the Presence or Absence of Major Depression. *JAMA* 1996;275(10):761-767. doi:10.1001/jama.275.10.761.
 83. McGrath PJ, Nunes E V, Stewart JW, et al. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996;53(3):232-240. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=8611060>.

-
84. Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, et al. Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000;20(2):129-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770449>.
 85. Hernandez-Avila CA, Modesto-Lowe V, Feinn R, Kranzler HR. Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004;28(3):433-40. doi:10.1097/01.ALC.0000118313.63897.EE.
 86. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction* 2013;108(6):1084-94. doi:10.1111/add.12108.
 87. Schmitz JM, Averill P, Stotts a L, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63:207-214. doi:10.1016/S0376-8716(00)00208-8.
 88. Mancino MJ, McGaugh J, Chopra MP, et al. Clinical efficacy of sertraline alone and augmented with gabapentin in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014;34(2):234-9. doi:10.1097/JCP.0000000000000062.
 89. Oliveto A, Poling J, Mancino MJ, et al. Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Addiction* 2012;107(1):131-41. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03552.x.
 90. McDowell D, Nunes E V, Seracini AM, et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(2):209-21. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.03.026.
 91. Nunes E V, McGrath PJ, Quitkin FM, et al. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug Alcohol Depend.* 1995;39(3):185-95. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716%2895%2901161-6>.
 92. Raby WN, Rubin EA, Garawi F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *Am. J. Addict.* 2014;23(1):68-75. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12065.x.
 93. Ziedonis DM, Kosten TR. Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacol. Bull.* 1991;27(3):337-343.
 94. Afshar M, Knapp CM, Sarid-Segal O, et al. The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2012;38(2):181-186. doi:10.3109/00952990.2011.644002.
 95. Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Pankey E, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on smoking cessation among African Americans in a randomized trial of bupropion. *Nicotine Tob. Res.* 2005;7(6):859-70. doi:10.1080/14622200500330118.
 96. Evins a E, Culhane M a, Alpert JE, et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008;28(6):660-6. doi:10.1097/JCP.0b013e31818ad7d6.
 97. Schnoll R a., Martinez E, Tatum KL, et al. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):811-820. doi:10.1007/s10552-010-9507-8.

-
98. Hobbs JDJ, Kushner MG, Lee SS, Reardon SM, Maurer EW. Meta-analysis of supplemental treatment for depressive and anxiety disorders in patients being treated for alcohol dependence. *Am. J. Addict.* 2011;20(4):319-29. doi:10.1111/j.1521-0391.2011.00140.x.
 99. Riper, H., Andersson, G., Hunter, S. B., de Wit, J., Berking, M. y Cuipjers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: A meta-analysis. *Addiction* 2013;109:394-406.
 100. Addy PH, Radhakrishnan R, Cortes J a., D'Souza DC. Comorbid Alcohol, Cannabis, and Cocaine Use Disorders in Schizophrenia: Epidemiology, Consequences, Mechanisms, and Treatment. *Focus J. Lifelong Learn. Psychiatry* 2012;10(2):140-153. doi:10.1176/appi.focus.10.2.140.
 101. Jablensky A, McGrath J, Herrman H, et al. Psychotic disorders in urban areas: an overview of the Study on Low Prevalence Disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2000;34(2):221-36. doi:10.1046/j.1440-1614.2000.00728.x.
 102. Thornton LK, Baker AL, Lewin TJ, et al. Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addict. Behav.* 2012;37(4):427-434. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.039.
 103. Kavanagh DJ, Mcgrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance Misuse in Patients with Schizophrenia Epidemiology and Management. 2002;62(5):743-755.
 104. Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD, Swett C, Miles KM, Hill D. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr. Bull.* 2000;26(1):179-192.
 105. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2001;50(2):71-83. doi:10.1016/S0006-3223(01)01134-9.
 106. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, et al. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: Effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr. Res.* 2013;147(1):132-139. doi:10.1016/j.schres.2013.03.001.
 107. Blanchard JJ, Squires D, Henry T, et al. Examining an affect regulation model of substance abuse in schizophrenia. The role of traits and coping. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999;187(2):72-79. doi:10.1097/00005053-199902000-00002.
 108. Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, Milstein R. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994;182(2):109-112. doi:10.1097/00005053-199402000-00008.
 109. Drake RE, Ph D, Mueser KT. Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Schizophrenia. *Public Policy* 2002;26(2):99-102.
 110. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008;34(1):61-71. doi:10.1016/j.jsat.2007.01.008.
 111. Schreckenberger M, Amberg R, Scheurich A, et al. *Acute Alcohol Effects on Neuronal and Attentional Processing: Striatal Reward System and Inhibitory Sensory Interactions under Acute Ethanol Challenge.*; 2004. doi:10.1038/sj.npp.1300453.
 112. Green B, Kavanagh DJ, Young RMCD. Reasons for cannabis use in men with and without

-
- psychosis. *Drug Alcohol Rev.* 2004;23(4):445-53. doi:10.1080/09595230412331324563.
113. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr. Res.* 2008;100(1-3):39-52. doi:10.1016/j.schres.2007.11.034.
114. Mueser KT, Gingerich S. Treatment of co-occurring psychotic and substance use disorders. *Soc. Work Public Health* 2013;28(3-4):424-39. doi:10.1080/19371918.2013.774676.
115. de Leon J, Diaz FJ. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. *Hum. Genet.* 2012;131(6):877-901. doi:10.1007/s00439-011-1122-6.
116. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993;150(12):1856-1861.
117. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other. *Biol. Psychiatry* 1997;42(1):1-5. doi:10.1016/S0006-3223(96)00302-2.
118. Sacco KA, Bannon KL, George TP. Nicotinic receptor mechanisms and cognition in normal states and neuropsychiatric disorders. *J. Psychopharmacol.* 2004;18(4):457-474. doi:10.1177/0269881104047273.
119. Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr. Res.* 2005;79(2-3):323-335. doi:10.1016/j.schres.2005.04.016.
120. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989;177(7):408-414. doi:Doi 10.1097/00005053-198907000-00004.
121. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-2518. doi:10.1001/jama.264.19.2511.
122. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry* 2004;184(FEB.):110-117. doi:10.1192/bjp.184.2.110.
123. Barnes TRE, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2006;188:237-242. doi:10.1192/bjp.bp.104.007237.
124. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2010;36(6):1115-1130. doi:10.1093/schbul/sbp031.
125. Tarricone I, Boydell J, Panigada S, et al. The impact of substance use at psychosis onset on First Episode Psychosis course: results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophr. Res.* 2014;153(1-3):60-3. doi:10.1016/j.schres.2014.01.014.
126. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3.

-
127. Konings M, Henquet C, Maharajh HD, Hutchinson G, Van Os J. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008;118(3):209-213. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x.
 128. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, et al. Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophr. Bull.* 2014:1-9. doi:10.1093/schbul/sbt181.
 129. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J. Psychopharmacol.* 2005;19(2):187-194. doi:10.1177/0269881105049040.
 130. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr. Bull.* 2008;34(6):1066-1082. doi:10.1093/schbul/sbn117.
 131. LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;121(4):407-27. doi:10.1007/BF02246489.
 132. Koob GF, Swerdlow NR. The functional output of the mesolimbic dopamine system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988;537:216-227.
 133. Gawin FH, Kleber HD. *Cocaine Abuse Treatment. Open Pilot Trial with Desipramine and Lithium Carbonate.* Archives of general psychiatry 41, 903-909 (1984). doi:10.1001/archpsyc.1984.01790200085011.
 134. Sherer MA, Kumor KM, Jaffe JH. Effects of intravenous cocaine are partially attenuated by haloperidol. *Psychiatry Res.* 1989;27(2):117-125. doi:10.1016/0165-1781(89)90127-3.
 135. Sevy, S, Kay, S R, Opler, L A, van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1990;178(10):642-648. doi:10.1097/00005053-199010000-00005.
 136. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1990;147(9):1164-1167.
 137. Bennett ME, Bellack AS, Brown CH, DiClemente C. Substance dependence and remission in schizophrenia: A comparison of schizophrenia and affective disorders. *Addict. Behav.* 2009;34(10):806-814. doi:10.1016/j.addbeh.2009.03.023.
 138. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. *Schizophr. Res.* 2008;100(1-3):39-52. doi:10.1016/j.schres.2007.11.034.
 139. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2006;194(3):164-172. doi:10.1016/S0084-3970(08)70382-7.
 140. Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2008;100(1-3):242-51. doi:10.1016/j.schres.2007.04.022.
 141. Dickey B, Azeni H, Weiss R, Sederer L. Schizophrenia, substance use disorders and medical comorbidity. *J. Ment. Health Policy Econ.* 2000;3(1):27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967434>.

-
142. Abram Hoffer, M.D., Ph.D.; Harold D. Foster P. Why Schizophrenics Smoke but Have a Lower Incidence of Lung Cancer: Implications for the Treatment of Both Disorders. *J. Orthomol. Med.* 2000;15(3):141-144.
 143. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, Tanskanen A, Lönnqvist J. Incidence of Cancer Among Persons With Schizophrenia and Their Relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001;58(6):573. doi:10.1001/archpsyc.58.6.573.
 144. Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia-A 15-year follow-up study. Dual diagnosis over 15 years. *Schizophr. Res.* 2011;130(1-3):228-233. doi:10.1016/j.schres.2011.04.011.
 145. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielsen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2014;48(5):418-32. doi:10.1177/0004867414525838.
 146. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009;10(3):353-67. doi:10.1517/14656560802694655.
 147. Gearon JS, Bellack AS. Sex differences in illness presentation, course, and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. In: *Schizophrenia Research*. Vol 43.; 2000:65-70. doi:10.1016/S0920-9964(99)00175-9.
 148. Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: Levels and consequences. *Schizophr. Res.* 2004;67(2-3):157-166. doi:10.1016/S0920-9964(02)00523-6.
 149. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am. J. Psychiatry* 1992;149(9):1189-1194.
 150. Dixon L, Weiden PJ, Haas G, Sweeney J, Frances AJ. Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry* 1992;33(2):121-2. doi:10.1016/0010-440X(92)90008-E.
 151. Zaretsky A, Rector NA, Seeman M V, Fornazzari X. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 1993;11(1):3-8. doi:10.1016/0920-9964(93)90032-E.
 152. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, et al. *Assertive Community Treatment for Patients with Co-Occurring Severe Mental Illness and Substance Use Disorder: A Clinical Trial.*; 1998.
 153. Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: Pharmacologic approaches. *J. Clin. Psychiatry* 2006;67(SUPPL. 7):31-35.
 154. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008;32(6):1375-85. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.02.008.
 155. Berk M, Brook S, Trandafir AI. *A Comparison of Olanzapine with Haloperidol in Cannabis-Induced Psychotic Disorder: A Double-Blind Randomized Controlled Trial.*; 1999. doi:10.1097/00004850-199905030-00005.

-
156. Sevy S, Robinson D, Napolitano B, Miller R, McCormack J, Kane J. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res.* 2011;188(3):310-314. doi:10.1016/j.psychres.2011.05.001.
 157. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 2004;66(2-3):125-35. doi:10.1016/j.schres.2003.08.001.
 158. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am. J. Addict.* 2007;16(4):260-268. doi:10.1080/10550490701389658.
 159. van Nimwegen LJ, de Haan L, van Beveren NJ, van der Helm M, van den Brink W, Linszen D. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Can. J. Psychiatry.* 2008;53(6):400-405.
 160. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Rifkin A, Alvir JM. Adjunctive imipramine for dysphoric schizophrenic patients with past histories of cannabis abuse. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1992;16(4):539-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1641497>.
 161. Brunette MF, Dawson R, O'Keefe CD, et al. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J. Dual Diagn.* 2011;7(1-2):50-63. doi:10.1080/15504263.2011.570118.
 162. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, et al. *Cocaine Abuse in Schizophrenic Patients Treated with Olanzapine versus Haloperidol.*; 2005. doi:10.1097/01.nmd.0000165089.14736.bf.
 163. Smelson D a., Ziedonis D, Williams JJ, et al. *The Efficacy of Olanzapine for Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals with Schizophrenia and Cocaine Dependence: A Preliminary Report.*; 2006. doi:10.1097/01.jcp.0000194624.07611.5e.
 164. Smelson DA, McGee-Caulfield E, Bergstein P, Engelhart C. Initial validation of the Voris Cocaine Craving Scale: a preliminary report. *J. Clin. Psychol.* 1999;55(1):135-139. doi:10.1002/(SICI)1097-4679(199901)55:1<135::AID-JCLP14>3.0.CO;2-8.
 165. Perry EB, Gil R, Miles D, et al. Mazineol Augmentation of Antipsychotic Treatment for Schizophrenic Patients with Comorbid Cocaine Abuse or Dependence. *J. Dual Diagn.* 2005;1(1):37-47. doi:10.1300/J374v01n01_04.
 166. Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod. Treat.* 1968;5(2):257-282.
 167. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;172(3):291-7. doi:10.1007/s00213-003-1658-9.
 168. Ralevski E, O'Brien E, Jane JS, Dean E, Dwan R, Petrakis I. Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2011;199(7):499-505. doi:10.1097/NMD.0b013e3182214297.
 169. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in

-
- individuals with schizophrenia. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;2:CD007253. doi:10.1002/14651858.CD007253.pub3.
170. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2002;52(1):53-61. doi:10.1016/S0006-3223(02)01339-2.
 171. Evins a E, Cather C, Culhane M a, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27(4):380-386. doi:10.1097/01.jcp.0b013e3180ca86fa.
 172. Evins A CC, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane M O-SC, Henderson D, Schoenfeld D, Goff D RN. *A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bupropion Sustained-Release for Smoking Cessation in Schizophrenia.*; 2005. doi:10.1097/01.jcp.0000162802.54076.18.
 173. Li Jun, Zhang Tian-liang, Wang Bin LX. An efficacy analysis of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi* 2009;28(3):231–4.
 174. Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, et al. Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2012;73(1):95-102. doi:10.4088/JCP.10m06143gre.
 175. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bupropion Combined with Nicotine Patch for Smoking Cessation in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2008;63(11):1092-1096. doi:10.1016/j.biopsych.2007.11.002.
 176. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. *A Pilot Trial of Bupropion Added to Cognitive Behavioral Therapy for Smoking Cessation in Schizophrenia.*; 2001. doi:10.1080/14622200110073920.
 177. Kelly DL, McMahan RP, Weiner E, Boggs DL, Conley RR, Buchanan RW. Double-Blind Randomized Trial in People with Schizophrenia. 2009;103:161-168. doi:10.1016/j.schres.2008.04.027.Lack.
 178. Akbarpour F, Rezaei O, Khodaie-ArdakaniMR S, M, Goodarzi H DB. A double-blind placebocontrolled trial of bupropion for smoking abstinence and cognition improvement in schizophrenia. *Minerva Psichiatr.* 2010;51(4):263–9.
 179. Bloch B, Reshef A, Cohen T, et al. Preliminary effects of bupropion and the promoter region (HTTLPR) serotonin transporter (SLC6A4) polymorphism on smoking behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;175(1-2):38-42. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.015.
 180. Weiner E, Buchholz A, Coffay A, et al. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr. Res.* 2011;129(1):94-5. doi:10.1016/j.schres.2011.02.003.
 181. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2012;73(5):654-60. doi:10.4088/JCP.11m07522.
 182. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;10:CD001088. doi:10.1002/14651858.CD001088.pub3.

-
183. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004;61(8):807-16. doi:10.1001/archpsyc.61.8.807.
 184. Lopez-Quintero C, Perez de los Cobos J, Hasin DS, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115(1-2):120-130. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004.
 185. Marquenie LA, Schade A, van Balkom AJ, et al. Origin of the comorbidity of anxiety disorders and alcohol dependence: findings of a general population study. *Eur Addict Res* 2007;13(1):39-49. doi:10.1159/000095814.
 186. Ralevski E, Olivera-Figueroa LA, Petrakis I. PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. *Subst. Abuse Rehabil.* 2014;5:25-36. doi:10.2147/SAR.S37399.
 187. Sofuoglu M, Rosenheck R, Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. *Addict Behav* 2014;39(2):428-433. doi:10.1016/j.addbeh.2013.08.014.
 188. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety* 2001;14(4):255-262. doi:10.1002/da.1077.
 189. Hobbs JDJ, Kushner MG, Lee SS, Reardon SM, Maurer EW. Meta-analysis of supplemental treatment for depressive and anxiety disorders in patients being treated for alcohol dependence. *Am. J. Addict.* 2011;20(4):319-29. doi:10.1111/j.1521-0391.2011.00140.x.
 190. Labbate LA, Sonne SC, Randal CL, Anton RF, Brady KT. Does comorbid anxiety or depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Compr Psychiatry* 2004;45(4):304-310. doi:10.1016/j.comppsy.2004.03.015.
 191. Brady KT, Sonne SC, Roberts JM. Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995;56(11):502-505.
 192. Back SE, Brady KT, Sonne SC, Verduin ML. Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(9):690-696. doi:10.1097/01.nmd.0000235794.12794.8a.
 193. Petrakis IL, Ralevski E, Desai N, et al. Noradrenergic vs serotonergic antidepressant with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(4):996-1004. doi:10.1038/npp.2011.283.
 194. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, et al. Naltrexone and Disulfiram in Patients with Alcohol Dependence and Comorbid Post-Traumatic Stress Disorder. *Biol. Psychiatry* 2006;60(7):777-783. doi:10.1016/j.biopsy.2006.03.074.
 195. Foa EB, Yusko D a., McLean CP, et al. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(5):488-495. doi:10.1001/jama.2013.8268.
 196. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals

-
- with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22(2):310-318. doi:10.1016/j.janxdis.2007.03.001.
197. Randall CL, Thomas S, Thevos a K. Concurrent alcoholism and social anxiety disorder: a first step toward developing effective treatments. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001;25(2):210-220. doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02201.x.
 198. Thomas SE, Randall PK, Book SW, Randall CL. A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(1):77-84. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00546.x.
 199. Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(9):720-731.
 200. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Tollefson SL. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1):19-26.
 201. Malcolm R, Anton RF, Randall CL, Johnston A, Brady K, Thevos A. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(6):1007-1013.
 202. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015;(AHEAD):0.
 203. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
 204. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, Correlates, and Comorbidity of Bipolar I Disorder and Axis I and II Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry* 2005;66(10):1205-1215. doi:10.4088/JCP.v66n1001.
 205. Helzer JE, Pryzbeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J. Stud. Alcohol* 1988;49(3):219-224.
 206. Oquendo MA, Currier D, Liu S-M, Hasin DS, Grant BF, Blanco C. Increased risk for suicidal behavior in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J. Clin. Psychiatry* 2010;71(7):902-9. doi:10.4088/JCP.09m05198gry.
 207. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004;24(5):512-520.
 208. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007;64(5):543-552.
 209. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2006;93(1-3):13-17. doi:10.1016/j.jad.2006.01.032.
 210. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J. Affect. Disord.* 2010;124(3):250-255. doi:10.1016/j.jad.2009.11.005.

-
211. González-Pinto A, Barbeito S, Alonso M, et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-Year outcomes in the vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J. Clin. Psychiatry* 2011;72(5):671-676. doi:10.4088/JCP.09m05483yel.
 212. de Heredia P, L J, González Pinto A, Ramírez M, Imaz A, Ruiz J. Abuso y dependencia de sustancias en el trastorno bipolar. *Trastor. Adict.* 2001;3(Mong.2):19-24. Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-abuso-dependencia-sustancias-el-trastorno-13013506>.
 213. Perugi G, Ceraudo G, Vannucchi G, Rizzato S, Toni C, Dell'Osso L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in Italian bipolar adult patients: a preliminary report. *J. Affect. Disord.* 2013;149(1-3):430-434. doi:10.1016/j.jad.2012.12.010.
 214. Torres I, Gómez N, Colom F, et al. Bipolar disorder with comorbid attention-deficit and hyperactivity disorder. Main clinical features and clues for an accurate diagnosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2015;132(5):389-399. doi:10.1111/acps.12426.
 215. Bizzarri J V, Rucci P, Sbrana A, et al. Reasons for substance use and vulnerability factors in patients with substance use disorder and anxiety or mood disorders. *Addict. Behav.* 2007;32(2):384-391. doi:10.1016/j.addbeh.2006.04.005.
 216. Pettorruso M, De Risio L, Di Nicola M, Martinotti G, Conte G, Janiri L. Allostatic as a conceptual framework linking bipolar disorder and addiction. *Front. Psychiatry* 2014;5:173. doi:10.3389/fpsy.2014.00173.
 217. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3(4):181-188.
 218. Goldstein BI, Strober MA, Birmaher B, et al. Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord.* 2008;10(4):469-478. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00584.x.
 219. Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, et al. Cannabis and bipolar disorder: Does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr. Scand.* 2015;131(2):100-110. doi:10.1111/acps.12366.
 220. González-Ortega I, de los Mozos V, Echeburúa E, et al. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2013;206(1):8-16. doi:10.1016/j.psychres.2012.08.025.
 221. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Colom F, et al. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J. Clin. Psychiatry* 2009;70(8):1120-1127. doi:10.4088/JCP.08m04302.
 222. Cardoso T de A, Mondin TC, Souza LD de M, et al. Functioning in bipolar disorder with substance abuse/dependence in a community sample of young adults. *J. Affect. Disord.* 2015;187:179-182. doi:10.1016/j.jad.2015.08.046.
 223. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2000;48(6):477-485.
 224. Pacchiarotti I, Di Marzo S, Colom F, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Bipolar disorder preceded by substance abuse: a different phenotype with not so poor outcome? *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 2009;10(3):209-216. doi:10.1080/15622970701558488.

-
225. Goldstein BI, Bukstein OG. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. *J. Clin. Psychiatry* 2010;71(3):348-358. doi:10.4088/JCP.09r05222gry.
226. Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 2006;8(6):677-685. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00370.x.
227. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007;21(8):611-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630815>.
228. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J. Clin. Psychiatry* 2009;70(1):113-21. doi:10.4088/JCP.07m04022.
229. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc.* 2016;15(1):53-58. doi:10.1002/wps.20298.
230. Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J. Clin. Psychiatry* 2002;63(9):791-795.
231. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry* 2013;170(11):1249-1262. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
232. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, et al. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am. J. Psychiatry* 2007;164(1):100-7. doi:10.1176/ajp.2007.164.1.100.
233. Salloum IIM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005;62(1):37-45. doi:10.1001/archpsyc.62.1.37.
234. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2008;69(5):701-705. doi:10.4088/JCP.v69n0502.
235. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010;34(10):1822-1831. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01270.x.
236. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 2012;14(1):54-63. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x.
237. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009;33(11):1863-1869. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01024.x.

-
238. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr. Bull.* 2006;32(4):644-654. doi:10.1093/schbul/sbl010.
239. Brown ES, Gorman AR, Hynan LS. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27(5):498-502. doi:10.1097/JCP.0b013e31814db4c4.
240. Brown ES, Gabrielson B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *J. Affect. Disord.* 2012;143(1-3):257-260. doi:10.1016/j.jad.2012.05.006.
241. Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2012;37(11):2347-2354. doi:10.1038/npp.2012.90.
242. Nejtek VA, Avila M, Chen L-A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J. Clin. Psychiatry* 2008;69(8):1257-1266. doi:10.4088/JCP.v69n0808.
243. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, et al. A "community-friendly" version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104(3):212-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.04.018.
244. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2012;122(1-2):11-19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007.
245. van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, et al. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134(1):158-166. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.026.
246. Kessler RCPD, Adler LMD, Barkley RPD, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am. J. Psychiatry* 2006;163(4):716-723. doi:10.1176/appi.ajp.163.4.716.
247. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 2009;194(3):204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827.
248. Biederman J, Faraone S V, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J. Clin. Psychiatry* 2006;67(4):524-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16669717>. Accessed March 31, 2016.
249. Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1998;52(1):15-25. doi:10.1016/S0376-8716(98)00049-0.
250. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord. J. Psychiatry* 2006;60(1):38-43.

doi:10.1080/08039480500520665.

251. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone S V, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol. Psychiatry* 1998;44(4):269-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715358>. Accessed March 31, 2016.
252. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Subst. Abuse* 1995;7(3):373-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8749796>. Accessed March 31, 2016.
253. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J. Learn. Disabil.* 1998;31(6):533-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813951>. Accessed March 31, 2016.
254. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2004;27(2):283-301. doi:10.1016/S0193-953X(03)00113-8.
255. Urcelay GP, Dalley JW. Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2012;9:173-97. doi:10.1007/7854_2011_119.
256. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am. J. Psychiatry* 1985;142(11):1259-64. doi:10.1176/ajp.142.11.1259.
257. Wilens TE, Adamson J, Sgambati S, et al. Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am. J. Addict.* 2007;16 Suppl 1:14-21-3. doi:10.1080/10550490601082742.
258. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2005;27(3):278-98. doi:10.1080/13803390490515757.
259. Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, et al. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 2007;62(9):977-84. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.003.
260. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone S V, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1997;185(8):475-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284860>. Accessed March 31, 2016.
261. Delavenne H, Ballon N, Charles-Nicolas A, et al. Attention deficit hyperactivity disorder is associated with a more severe pattern of cocaine consumption in cocaine users from French West Indies. *J. Addict. Med.* 2011;5(4):284-8. doi:10.1097/ADM.0b013e31821b4038.
262. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Res.* 2011;185(1-2):205-10. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.019.
263. Humfleet GL, Prochaska JJ, Mengis M, et al. Preliminary evidence of the association between

the history of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking treatment failure. *Nicotine Tob. Res.* 2005;7(3):453-60. doi:10.1080/14622200500125310.

264. Levin FR, Evans SM, Vosburg SK, Horton T, Brooks D, Ng J. *Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Other Psychopathology on Treatment Retention among Cocaine Abusers in a Therapeutic Community.*; 2004:1875-1882. doi:10.1016/j.addbeh.2004.03.041.
265. Mannuzza S, Klein R, Truong N, et al. Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children with. *Am. J. Psychiatry* 2010;165(5):604-609. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07091465.Age.
266. Dalsgaard, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6.
267. Castells X, Ramos-Quiroga J, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;(6).
268. Castells X, Cunill R, Capell?? D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69(3):347-356. doi:10.1007/s00228-012-1390-7.
269. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013;22(9):961-969. doi:10.1002/pds.3473.
270. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011;65(7):611-617. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02264.x.
271. Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014;8:1685-1693. doi:10.2147/DDDT.S68393.
272. <http://www.aemps.gob.es/>. No Title.
273. Grella CE, Hser YI, Joshi V, Rounds-Bryant J. Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2001;189(6):384-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434639>. Accessed March 31, 2016.
274. Rowe CL, Liddle HA, Greenbaum PE, Henderson CE. Impact of psychiatric comorbidity on treatment of adolescent drug abusers. *J. Subst. Abuse Treat.* 2004;26(2):129-40. doi:10.1016/S0740-5472(03)00166-1.
275. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Psychopharmacol.* 2009;23(7):733-744. doi:10.1177/0269881108092338.
276. Perez De Los Cobos J, Siñol N, Perez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014;77(2):337-356. doi:10.1111/bcp.12045.
277. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and

-
- comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2008;96(1-2):145-154. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.02.009.
278. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87(1):20-29. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.07.004.
279. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Addict.* 2010;19(6):481-489. doi:10.1111/j.1521-0391.2010.00076.x.
280. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2015. doi:10.1007/s00213-015-4099-3.
281. Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2008;47(1):21-31. doi:10.1097/chi.0b013e31815a56f1.
282. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care? *Addiction* 2012;107(3):467-77. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03720.x.
283. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82(2):158-67. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.09.003.
284. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2002;10(3):286-294. doi:10.1037/1064-1297.10.3.286.
285. Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, et al. A pilot study of lis-dexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *J. Atten. Disord.* 2014;18(2):158-68. doi:10.1177/1087054712440320.
286. Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, et al. Impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2010;71(12):1680-1688. doi:10.4088/JCP.09m05089gry.
287. Carpentier PJ, De Jong CAJ, Dijkstra BAG, Verbrugge CAG, Krabbe PFM. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 2005;100(12):1868-1874. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01272.x.
288. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J. Psychopharmacol.* 2015;29(1):15-23. doi:10.1177/0269881114544777.
289. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007;31(4):513-36. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00336.x.

-
290. Blonigen, D. M., Finney, J. W., Wilbourne, P. L. y Moos RH. *Psychosocial Treatments for Substance Use Disorders*. (Nathan y Gorman, ed.); 2015.
291. Kurtz MM, Gagen E, Rocha NBF, Machado S, Penn DL. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin. Psychol. Rev.* 2016;43:80-9. doi:10.1016/j.cpr.2015.09.003.
292. Craighead, W. E., Johnson, B. N., Carey, S. y Dunlop BW. *Psychosocial Treatments for Major Depressive Disorder*. (Nathan P. E. y Gorman J. M., ed.); 2015.
293. Nathan PE, Gorman JM, eds. *A Guide to Treatments That Work (DRAFT)*. Oxford University Press; 2015. doi:10.1093/med:psych/9780199342211.001.0001.
294. Granholm E, Anthenelli R, Monteiro R, Sevcik J, Stoler M. Brief integrated outpatient dual-diagnosis treatment reduces psychiatric hospitalizations. *Am. J. Addict.* 2007;12(4):306-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504023>.
295. Becoña, E., Cortés, M., Pedrero, E. J., Fernández, J. R., Casete, L., Bermejo, M. P., Secades, R. y Tomás V. *Guía Clínica de Intervención Psicológica En Adicciones*; 2009.
296. Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008;34(1):123-38. doi:10.1016/j.jsat.2007.01.011.
297. Torchalla I, Nosen L, Rostam H, Allen P. Integrated treatment programs for individuals with concurrent substance use disorders and trauma experiences: a systematic review and meta-analysis. *J. Subst. Abuse Treat.* 2012;42(1):65-77. doi:10.1016/j.jsat.2011.09.001.