

Adicciones

■ **SOCIDROGALCOHOL** Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

EDITA: **SOCIDROGALCOHOL** (Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías)

editor jefe		editores ejecutivos		editores asociados			
PILAR ALEJANDRA SÁIZ Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo		MAITE CORTÉS Universidad de Valencia GERARDO FLÓREZ Unidad de Conductas Adictivas, CIBERSAM, Ourense		SUSANA AL-HALABÍ Universidad de Oviedo FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid ALBERT ESPELT Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI Universidad Loyola Andalucía EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja, CIBERSAM		LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo MOISÉS GARCÍA-ARENCIBIA Universidad de las Palmas de Gran Canaria ENRIQUETA OCHOA Hospital Ramón y Cajal, Madrid ANTONIO VERDEJO Universidad de Granada JOAN RAMÓN VILLALBÍ Agència de Salut Pública de Barcelona	
asistente técnico							
ANDREA LÓPEZ							
consejo editorial							
ANA ADAN PUIG Universidad de Barcelona EMILIO AMBROSIO FLORES Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid PETER ANDERSON Public Health Consultant. Hellerup, Dinamarca MARK BELLIS John Moores University. Liverpool, Reino Unido MATS BERGLUND Lund University, Malmö, Suecia ANA BERMEJO BARRERA Universidad Santiago de Compostela JULIO BOBES Universidad de Oviedo – CIBERSAM, ISPA, Oviedo COLIN BREWER The Staplefor Centre. Londres, Reino Unido ÁNGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos M ^a ISABEL COLADO Universidad Complutense, Madrid LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid		MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona JOANNE FERTIG National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos NORMAN GIESBRECHT Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá M ^a PAZ GARCÍA-PORTILLA Universidad de Oviedo – CIBERSAM, ISPA, Oviedo ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava ANTONI GUAL SOLÉ Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Principe Felipe, Valencia MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos NICK HEATHER Norhumbria University. Newcastle Upon Tyne, Reino Unido KAROL L. KUMPFER University of Utah. Estados Unidos		RONALDO LARANJEIRA Brazilian Society of Addiction. Sao Paulo, Brasil FRANCISCO JAVIER LASO Universidad de Salamanca KARL LEUKEFELD Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse. Lexington, Kentucky, Estados Unidos MANUEL LÓPEZ-RIVADULLA Universidad de Santiago de Compostela RAFAEL MALDONADO LÓPEZ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona UNA MCCANN Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos IVÁN MONTOYA National Institute on Drug Abuse, Washingtgon, Estados Unidos ESA ÖSTERBERG National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia MOIRA PLANT University of the West of England. Bristol, Reino Unido JOSÉ ANTONIO RAMOS Universidad Complutense, Madrid		GEORGE RICAURTE Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos FERNANDO RODRÍGUEZ DE FONSECA IMABIS. Hospital Carlos Haya, Málaga JESÚS RODRÍGUEZ MARÍN Universidad Miguel Hernández. San Juan, Alicante STEPHEN ROLLNICK University of Wales. Llanedeyrn, Reino Unido LUIS SAN Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Barcelona JOAQUÍN SANTODOMINGO CARRASCO Hospital Ramón y Cajal, Madrid KAIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid MARTA TORRÉS Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona MIGUEL ÁNGEL TORRES FERNÁNDEZ Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia M ^a PAZ VIVEROS Universidad Complutense, Madrid	
comité de expertos							
CARLOS ALONSO Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha MIQUEL AMENGUAL MUNAR Consell de Mallorca, Palma de Mallorca FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid BELÉN ARRANZ Parc Sanitari S. Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona VICENT BALANZÀ Universitat de València – CIBERSAM, Valencia MARÍA DE LAS MERCEDES BALCELLS-OLIVERÓ Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona GREGORIO BARRIO Instituto Carlos III, Madrid JESÚS BEDATE VILLAR Universidad de Valencia HILARIO BLASCO Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid M ^a TERESA BOBES-BASCARÁN Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo XAVIER CASTELLS Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Girona RUTH CUNILL CLOTET Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias, Gijón		XAVIER FERRER PÉREZ Fundación Salud y Comunidad, Barcelona. FRANCINA FONSECA Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions-INAD. Parc de Salut Mar, Barcelona DOLORES FRANCO Universidad de Sevilla LORENA DE LA FUENTE Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL CASTILLO Universidad Miguel Hernández, Alicante MARINA GARRIGA Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona. JOSE ANTONIO GIMÉNEZ COSTA Univesitat de València LUCAS GINER Universidad de Sevilla, Sevilla JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona LETICIA GONZALEZ BLANCO Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, ISPA, Oviedo ALBA GONZÁLEZ DE LA ROZ Universidad de Oviedo JOSEP GUARDIA SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, ISPA, Oviedo MONTSE JUAN JEREZ Irefrea, Palma de Mallorca		MIGUEL ÁNGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya CARLA LÓPEZ MAYO Universidad Loyola Andalucía M ^a ANGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela OSCAR M. LOZANO ROJAS Universidad de Huelva JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁCER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló VÍCTOR MARTÍNEZ LOREDO Universidad de Oviedo JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia ISABEL MENÉNDEZ-MIRANDA Servicio de Salud del Principado de Asturias, ISPA, Oviedo JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid MIQUEL MONRÁS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona ALFONSO PALMER POL Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca FRANCISCO PASCUAL PASTOR Conselleria de Sanitat, Valencia EDUARDO J. PEDRERO PÉREZ CAD 4 Ayuntamiento de Madrid		CÉSAR PEREIRO Plan de Galicia sobre Drogas. A Coruña BARTOLOMÉ PÉREZ GÁLVEZ Hospital Universitario de San Juan, Alicante JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA Hospital Vall d'Hebron, Barcelona JUAN LUIS RECIO Universidad Complutense, Madrid CARLOS RONCERO Hospital Vall d'Hebron, Barcelona TERESA SALVADOR LLIVINA C. de Estudios sobre Promoción de la Salud, Madrid ROBERTO SECADES Universidad de Oviedo, Oviedo PEDRO SEIJO Centro de Tratamiento, Ambulatorio de Adicciones Villamartin, Cádiz JOSÉ RAMÓN SOLÉ PUIG Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental, Barcelona ANTONIO TERÁN PRIETO Centro Ambulatorio de Atención a Drogo- dependientes "San Juan de Dios", Palencia JUDIT TIRADO IMIM – Hospital del Mar, Barcelona JOAN TRUJOIS I ALBET Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona JUAN CARLOS VALDERRAMA Universidad de Valencia JOSÉ RAMÓN VARO Servicio Navarro de Salud, Pamplona	
I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DER. LEGAL: V-1543-1989							
imprime: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706							
dirigir correspondencia a: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona							
Tel.: (+34) 932103854 • E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org • www.socidrogalcohol.org							

INDEXADA EN: ADDICTION ABSTRACTS, C.A.N., C.I.C., CVDD, EMBASE/EXCERPTA MEDICA, ETOH (NIAAA), FAMILY STUDIES DATABASE (NISC),
IBECs, I.M.E., INDID, INIST-CNRS, ISOC, MEDLINE, PSYCODOC, PSYCCINFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y
SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE).TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

editorial

Manejo clínico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical management of adult patients with serious mental disorder and comorbid diagnosis of substance use disorder

LUIS SAN, BELÉN ARRANZ, MIGUEL BERNARDO, MANUEL ARROJO, ANA GONZÁLEZ-PINTO,
GRUPO DE EXPERTOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PATOLOGÍA DUAL..... 91

originales / originals

La relación entre el gradiente socioeconómico y el consumo de cigarrillos en España

The relationship between the socio-economic gradient and cigarette consumption in Spain

JUAN MANUEL MARTÍN ÁLVAREZ, JORGE BARRIENTOS MARÍN, JOSÉ MARÍA MILLÁN 94

revisión / review

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno del espectro esquizofrénico y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use

BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, MIGUEL BERNARDO, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVI CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 110

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con depresión y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder

MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, MAGI FARRÉ, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MIGUEL BERNARDO, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 128

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use

ANA GONZÁLEZ-PINTO, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, MIGUEL BERNARDO, MANUEL ARROJO, RUTH CUNILL, XAVI CASTELL, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, LUIS SAN 142

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno de ansiedad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with an anxiety disorder and comorbid substance use

PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, MANUEL ARROJO, MIGUEL BERNARDO, ANA GONZÁLEZ-PINTO, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, MARTA TORRENS, FRANCINA FONSECA, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, LUIS SAN 157

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use

RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MIGUEL BERNARDO, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 168

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos
NIF Profesión
Dirección Nº Piso
Tel. Población D.P. Provincia
E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2022

España	4 ejemplares y suplementos	50,00 €		suscripción particular
	4 ejemplares „	130,00 €		suscripción instituciones
	1 ejemplar	15,00 €		
	1 monográfico	20 €		
Extranjero	4 ejemplares y suplementos	90 €	90 \$	suscripción particular
	4 ejemplares „	200 €	200 \$	suscripción instituciones
	1 ejemplar	19 €	19 \$	

Las suscripciones se entenderán por los cuatro ejemplares del año natural en que se realice la suscripción, sea cual sea el momento del año en que ésta se efectúe.

■ PAGARÉ:

A) **Por domiciliación bancaria** (rellenar para ello la orden de pago que está a continuación y enviarnos el original por correo).

B) Mediante cheque nº. que adjunto a nombre de «Adicciones».

C) Transferencia bancaria a BANCO SABADELL ATLÁNTICO - Ag. Ganduxer, Vía Augusta, 246 - Barcelona - IBAN: ES81 0081 0653 7300 0116 0017

(Es importante que en la orden de transferencia conste claramente el ordenante de la transferencia para poderla identificar adecuadamente).

..... de de 20
(Firma)

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA:

Nombre del titular de la cuenta

Nombre del Banco o Caja de Ahorros

Número Cuenta Corriente o Libreta (ATENCIÓN: DEBE CONSTAR DE 20 DÍGITOS):

Entidad Oficina D.C. Nº

Dirección Banco o C.A.:

Calle o Pza.:

Código Postal población Provincia

Ruego a Vds. Se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudarse en mi cuenta los efectos que les sean presentados para su cobro por «Adicciones, Socidrogalcohol»

..... de de 20

Atentamente (firma del titular)

ENVIAR EL ORIGINAL DE ESTA DOMICILIACIÓN POR CORREO POSTAL

ENVIAR ESTE BOLETIN A:

SOCIDROGALCOHOL – Avda. Vallcarca, 180. 08023 Barcelona (España)

Tel/Fax. +34 932 103 854. E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

Manejo clínico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical management of adult patients with serious mental disorder and comorbid diagnosis of substance use disorder

LUIS SAN*,**, BELÉN ARRANZ*,**, MIGUEL BERNARDO**,***, MANUEL ARROJO****, ANA GONZÁLEZ-PINTO**,*****, GRUPO DE EXPERTOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PATOLOGÍA DUAL*****.

* Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España.

** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España.

*** Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

**** Servicio de Psiquiatría. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

***** BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario Araba. UPV/EHU, Vitoria, España.

***** Los nombres de los componentes del grupo de expertos de la guía de práctica clínica de patología dual están relacionados por orden alfabético en el anexo.

En el año 2016 tuvimos la oportunidad de publicar dos editoriales (San, Arranz y Grupo de expertos de la guía de práctica clínica de salud mental, 2016; San, Arranz, Bernardo, Arrojo y Grupo de expertos de la guía de práctica clínica de salud mental, 2016) en los que se avanzaban los progresos en la realización de una guía de práctica clínica para el tratamiento de la patología dual. En estos manuscritos se ponía en evidencia el aumento significativo de la prevalencia de la patología y la necesidad de dotar a los profesionales de una serie de recomendaciones siguiendo la metodología propia de una guía de práctica clínica. La idea surgió en 2013 del entonces presidente de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y fue respaldada posteriormente hasta la actualidad, ante la falta de una literatura científica basada en la evidencia sobre cómo definir y abordar esta patología en el ámbito clínico.

Las personas con una enfermedad mental grave y un trastorno relacionado con sustancias tienen lo que conocemos como patología dual. Estos pacientes tienen un perfil diferenciado dado que presentan una mayor gravedad que las personas que solo tienen una enfermedad mental grave o un trastorno por sustancias como diagnóstico único. En el ámbito de la psiquiatría y la salud mental, los tras-

tornos duales constituyen más la norma que la excepción. Se calcula que más del 25% de los enfermos en tratamiento en los servicios de salud mental presentan un trastorno por uso de sustancias (TUS) 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.

Por este motivo, identificar el uso indebido de sustancias tan pronto como sea posible, ofrece una mejor oportunidad de diagnóstico y tratamiento precoz que redundará en un mejor pronóstico de estos pacientes, integrándose esta forma de proceder dentro de la medicina personalizada. Para ello, es importante explorar el consumo de sustancias en todos los pacientes que acuden tanto a servicios asistenciales de adicciones como a los servicios de salud mental, los servicios de urgencias, los servicios de medicina general y los servicios sanitarios dentro del sistema penitenciario.

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 psiquiátrico no relacionado con el uso de sustancias bastará para controlar

Recibido: Febrero 2022. Aceptado: Abril 2022.

Enviar correspondencia a:

Dr. Luis San Molina. C/ Nena Casas, 57-59, 2º 1ª, 08017, Barcelona.

E-mail: 12636lsm@comb.cat

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, estos tratamientos deberían estar bien coordinados, incluir trabajo en equipo y multidisciplinar, personal formado y entrenado, brindar atención durante 24 horas al día, proporcionar distintos tipos de programas e incluir seguimiento a largo plazo.

En este número de la revista aparecen los 5 artículos (Arranz et al., 2022; Cunill et al., 2022; González-Pinto et al., 2022; Sáiz et al., 2022; Torrens et al., 2022) que resumen lo que en su momento fue la publicación de toda la guía de práctica clínica en formato digital y más tarde en formato papel. Estos manuscritos incorporan la información más relevante. Todos ellos siguen una estructura similar que incluye Introducción, Métodos (formulación de preguntas clínicas, estrategia de búsqueda bibliográfica, evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones, revisión y evaluación externa), Resultados (formulación de las preguntas PICO, Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/Resultado), Discusión/Conclusiones, Reconocimientos, Conflicto de intereses y Referencias.

Los manuscritos van dirigidos especialmente a todos aquellos profesionales sanitarios (psiquiatras, psicólogos, profesionales en el campo de la Patología Dual, médicos y enfermeras 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.

Los estudios incluidos en cada uno de los artículos cumplen y proporcionan la siguiente información:

- Diseño: ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de cualquier tratamiento farmacológico o tratamiento psicológico.
- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno del espectro Esquizofrenico, Trastorno de Ansiedad, Trastorno Bipolar o TDAH, conjuntamente con un trastorno por uso de sustancias (alcohol, cannabis, cocaína o nicotina).
- Los estudios evalúan como variables de resultado el consumo (disminución o abstinencia) de la sustancia y/o los síntomas del trastorno psiquiátrico.

El objetivo principal es recoger recomendaciones concretas basadas en los resultados de la literatura científica para tratar a los pacientes con un trastorno mental grave y un trastorno por consumo de sustancias atendidos en los

centros de tratamiento hospitalarios y ambulatorios. Las recomendaciones que se mencionan en los 5 artículos son propuestas de actuación terapéutica desde el ámbito farmacológico y/o psicológico que responden a las preguntas PICO y 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.

Atendiendo a los objetivos de la guía de práctica clínica de patología dual y su producción científica posterior se consideró imprescindible la participación activa de sociedades científicas como la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (promotora de la guía), la Sociedad Española de Psiquiatría (en estos momentos fusionadas como Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental), la Sociedad Española de Toxicomanías, la Sociedad Española de Patología Dual, Socidrogalcohol y el Servicio Gallego de Salud (SERGAS), este último en su condición de entidad financiadora de la guía, como también lo fue la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Otras organizaciones que han dado soporte a este proyecto han sido CIBERSAM y RTA.

Conflicto de intereses

Luis San ha recibido fondos para la investigación y ha actuado como consultor o ponente para las siguientes compañías y entidades: Adamed, Eli Lilly, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Rovi y Servier.

Belén Arranz ha actuado como consultora/ponente para las siguientes compañías y entidades: Adamed, Esteve, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Rovi y Servier.

Miquel Bernardo ha recibido fondos para la investigación y ha actuado como consultor o ponente para las siguientes compañías y entidades: ABBiotics, Adamed, Angelini, Casen Recordati, Janssen-Cilag, Menarini, Rovi y Takeda.

Manuel Arrojo, ningún conflicto de intereses.

Ana González-Pinto ha recibido fondos para la investigación y ha actuado como consultor o ponente para las siguientes compañías y entidades: Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Alter, Angelini, Exeltis, Novartis, Takeda, Ministerio de Sanidad (CIBERSAM), Instituto Carlos III, Gobierno Vasco y el Programa Marco Europeo de Investigación.

Anexo

B. Arranz, M. Arrojo, E. Becoña, M. Bernardo, L. Caballero, X. Castells, R. Cunill, G. Flórez, M.D. Franco, M. Garriga, J.M. Goikolea, A. González-Pinto, M. Landabaso, A.

López, J. Martínez-Raga, A. Merino, M. Paramo, G. Rubio, G. Safont, P.A. Sáiz, L. San, I. Solà, J. Tirado, M. Torrens e I. Zorrilla.

Referencias

- Arranz, B., Garriga, M., Bernardo, M., González-Pinto, A., Arrojo, M., Torrens, M.,... San, L. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno del espectro esquizofrénico y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones*, 34, 110-127. doi:10.20882/adicciones.1504.
- Cunill, R., Castells, X., González-Pinto, A., Arrojo, M., Bernardo, M., Sáiz, P. A.,... San, L. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones*, 34, 168-178. doi:10.20882/adicciones.1569.
- González-Pinto, A., Goikolea, J.M., Zorrilla, I., Bernardo, M., Arrojo, M., Cunill, R.,... San, L. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones* 34, 142-156. doi:10.20882/adicciones.1528.
- Sáiz, P. A., Flórez, G., Arrojo, M., Bernardo, M., González-Pinto, A., Goikolea, J.M.,... San, L. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno de ansiedad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones*, 34, 157-167. doi:10.20882/adicciones.1548.
- San, L., Arranz, B. y Grupo de expertos de la guía de práctica clínica de patología dual. (2016). Guía de práctica clínica para el tratamiento de la patología dual en población adulta. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- San, L., Arranz, B., Bernardo, M., Arrojo, M. y Grupo de expertos de la guía de práctica clínica de patología dual. (2016). ¿Por qué la necesidad de una guía de práctica clínica de patología dual? *Revista de psiquiatría y salud mental*, 9, 67-69.
- Torrens, M., Tirado-Muñoz, J., Fonseca, F., Farré, M., González-Pinto, A., Arrojo, M.,... San, L. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con depresión y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones*, 34, 128-141. doi:10.20882/adicciones.1559.

La relación entre el gradiente socioeconómico y el consumo de cigarrillos en España

The relationship between the socio-economic gradient and cigarette consumption in Spain

JUAN MANUEL MARTÍN ÁLVAREZ*, JORGE BARRIENTOS MARÍN**, JOSÉ MARÍA MILLÁN***.

* Universidad Internacional de La Rioja.

** Universidad de Antioquia.

*** Universidad de Huelva.

Resumen

El objetivo del estudio fue analizar la relación entre las características socioeconómicas individuales y el consumo de cigarrillos en España. La muestra estaba formada por 19.931 individuos de 15 o más años de edad de la *Encuesta Europea de Salud en España* (ESEE) de 2014. Variables: prevalencia y nivel de consumo. Se realizó análisis de regresión multivariante logística ordinal con las variables socioeconómicas clase social, nivel educativo, actividad principal, situación económica y sector de actividad (solo para población trabajadora). Otras variables de control incluidas fueron las características sociodemográficas y los hábitos de vida saludables (ejercicio físico, alimentación y consumo de alcohol). Los factores que se relacionan con mayor prevalencia en el consumo de cigarrillos son: inferior clase social, no tener estudios universitarios, ser desempleado, tener peor situación económica y trabajar en hostelería. Por su parte, las variables relacionadas con el nivel de consumo de la población fumadora son: inferior clase social, no tener estudios universitarios, y no ser estudiante ni trabajador indefinido. En cuanto a las variables de control, aquellos regresores asociados a mayor prevalencia y nivel de consumo son: sexo masculino, edad entre 36 y 65 años, ser divorciado, menor número de niños en el hogar y peores hábitos de vida.

Palabras clave: Tabaquismo; cigarrillos; gradiente socioeconómico; hábitos de vida saludables; salud; Encuesta Europea de Salud.

Abstract

The objective of the study was to analyze the relationship between individual socioeconomic characteristics and cigarette consumption in Spain. The sample consisted of 19,931 individuals aged 15 or older who completed the *European Health Interview Survey for Spain* (EHSS-2014). Variables: prevalence and intensity of cigarette consumption. Multivariate ordered logistic regression analysis was performed with the following socioeconomic variables: social classes, educational attainment, main activity, economic situation and, for the working population, the activity sector. Other control variables were sociodemographic variables and healthy lifestyle habits (physical exercise, diet and alcohol consumption). The factors that relate to greater prevalence are: lower social class, not having university studies, being unemployed, having worse economic situation and working in hospitality industry. On the other hand, the variables related to higher intensity of cigarette consumption of the smoking population are: lower social class, not having university studies, and being neither a student nor on a permanent contract. Regarding control variables, those regressors associated with a higher prevalence and intensity of cigarette consumption are: being male, being aged between 36 and 65, being divorced, having fewer children at home and having worse lifestyle habits.

Keywords: Smoking; cigarettes; socio-economic gradient; lifestyle habits; health; European Health Interview Survey.

Recibido: Octubre 2019; Aceptado: Noviembre 2020.

Enviar correspondencia a:

José María Millán. Departamento de Economía, Universidad de Huelva, Facultad de Ciencias Empresariales y Turismo, Campus de La Merced, Plaza de la Merced 11, 21002, Huelva, España. Teléf.: (+34) 959217886.
E-mail: jmillan@uhu.es

En España, según los datos de la última *Encuesta Nacional de Salud de España 2017* (ENSE-2017), la prevalencia del consumo diario de tabaco en la población de 15 y más años es del 22,1%, lo que indica que el hábito se ha reducido en más de 4 puntos porcentuales en la última década. Nótese en este sentido que la prevalencia de las olas previas en 2011-12 y 2006 fue de 23,9% y 26,4%, respectivamente.

En cuanto al contexto internacional, la Figura 1 muestra la prevalencia de fumadores para todos los países de la UE-28 sobre la base de los datos de los dos últimos Eurobarómetros disponibles (números 429 y 458) sobre *Actitudes de los europeos hacia el tabaco y los cigarrillos electrónicos* para los periodos 2014 y 2017 (European Commission, 2014, 2017).

Como puede observarse, la prevalencia de fumadores en la UE-28 ha permanecido estable en torno al 26% para ambos periodos 2014 y 2017, si bien existen diferencias significativas entre países. También se observan disminuciones importantes en la prevalencia de fumadores en países como Bélgica (-6,2%), Dinamarca (-4,4%) o Suecia (-4,3%), lo que coexiste con avances relevantes en esta prevalencia en países como Eslovaquia (+5,6%), República Checa (+4,5%) o Francia (+4,1%).

En España, se observa una disminución en la prevalencia de fumadores en torno a 2 puntos porcentuales entre 2014 (29,5%) y 2017 (27,4%), si bien esta disminución viene precedida de un retroceso previo de 3,5 puntos entre 2012 (33%) y 2014 (29,5%), lo que ha hecho que España pase de ocupar el 4º lugar en el ranking de la UE-27 en 2012 en cuanto a prevalencia en el consumo al 13º puesto de la UE-28 en 2017 (European Commission, 2012, 2014, 2017).

Precisamente el alto coste sanitario y social del tabaquismo, unido al hecho de ser un factor de riesgo susceptible de prevención, ha convertido la *reducción de*

la *prevalencia de consumo del tabaco* en uno de los objetivos prioritarios de las políticas de salud de cualquier país del entorno socioeconómico. En el caso de España, las campañas de información y sensibilización sobre los efectos del tabaco coexisten con: 1) la prohibición de fumar en lugares destinados al público, medios colectivos de transporte y lugares de trabajo; 2) la regulación en materia no solo de fabricación, presentación y venta de productos del tabaco sino de su propia publicidad y patrocinios; y 3) los fuertes impuestos a la elaboración y consumo de tabaco.

Estas intervenciones, unidas a la influencia de la crisis económica en su consumo (Martín-Álvarez, Golpe, Iglesias e Ingelmo, 2020), probablemente expliquen no solo la disminución de la prevalencia en el consumo de cigarrillos sino también los cambios en las conductas de consumo hacia otros productos del tabaco (en ocasiones más asequibles) como picadura de liar, puros, puritos o tabaco de pipa (López-Nicolás, Cobacho y Fernández, 2013). No es menos cierto, sin embargo, que estas intervenciones rara vez tienen en cuenta que el hábito tabáquico, a pesar de estar presente en todos los grupos sociales, no afecta por igual a toda la población (Almeida, Golpe, Iglesias y Martín-Álvarez, 2021).

Así, según el modelo de López, Collishaw y Piha (1994) de difusión de la epidemia en los países ricos, España se encuentra en la *fase IV*, caracterizada por una prevalencia en el consumo de tabaco con mayor nivel de concentración entre los grupos socioeconómicos más desfavorecidos. Esta influencia del *gradiente socioeconómico* en el tabaquismo se ha documentado suficientemente en la literatura académica internacional, mostrando una asociación entre consumo de tabaco y factores como desempleo, nivel educativo, tipo de ocupación y situación socioeconómica (Schaap, Van Agt y Kunst, 2008; White, Redner, Bunn y Higgins, 2016). En este sentido, la mayor prevalencia de hábitos de

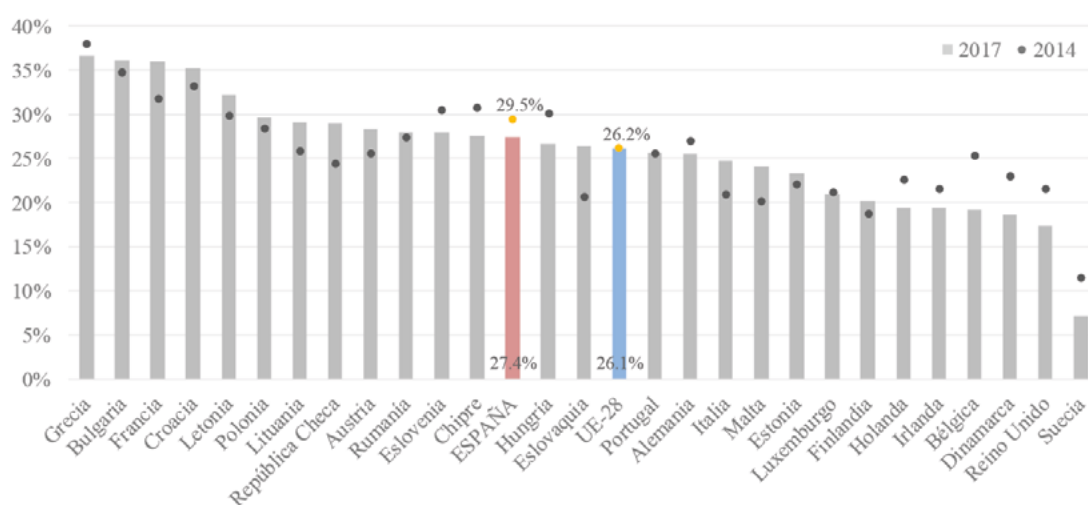


Figura 1. Prevalencia de fumadores (cigarrillos, puros, puritos o pipas) en la UE-28.

Fuente. Eurobarómetros Especiales 429 (2014) y 458 (2017). Comisión Europea.

vida poco saludables en aquellos grupos de menor nivel socioeconómico es uno de los mecanismos que vincula esta situación socioeconómica desfavorable con una peor salud (Macintyre, 1997). Más concretamente, el tabaquismo en aquellos grupos de menor nivel socioeconómico es la causa más importante de las diferencias socioeconómicas en la mortalidad (Stringhini et al., 2010).

Sin embargo, la generalización de los efectos de este gradiente hacia diferentes economías no es tan evidente y exige un respaldo basado en datos (Sarkar et al., 2017). Desafortunadamente, los trabajos que analizan estas asociaciones en clave nacional son prácticamente anecdóticos y, en ocasiones, sus resultados no están respaldados por modelos de regresión multivariantes sino tan solo por análisis descriptivos bivariantes (los trabajos de Agudo et al., 2004 y Pinilla y Abásolo, 2017 son notables excepciones).

Por tanto, corregir esta laguna de la literatura existente mediante la caracterización de la población de fumadores en España desde un punto de vista socioeconómico, e identificar así a los grupos de mayor riesgo de prevalencia y consumo, se convierte en objetivo prioritario desde la perspectiva de las autoridades sanitarias en aras de un diseño más efectivo de las políticas de control del tabaquismo, con objetivos más concretos, focalizados y más fácilmente evaluables.

Con ese objetivo, y utilizando los microdatos de la *Encuesta Europea de Salud en España* de 2014 (EESE-2014), este trabajo analiza la *prevalencia* en el consumo de cigarrillos y el *nivel de consumo* mediante técnicas de análisis bivalente y multivariante. En este sentido, el uso de la EESE-2014 permite generar información comparable a nivel europeo sobre la base de los datos más recientes disponibles. Por su parte, la elección del producto *cigarrillos* (que también incluye la picadura de liar) obedece a su incidencia todavía mayoritaria sobre el total del consumo, pese a los cambios detectados recientemente.

Métodos

Instrumento del estudio

Este trabajo utiliza los registros de participantes en la Encuesta Europea de Salud en España (EESE) 2014 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015). La EESE, diseñada y coordinada por EUROSTAT, tiene como objetivo general proporcionar información sobre la salud de la población española de manera armonizada y comparable en el ámbito europeo con la finalidad de planificar y evaluar las actuaciones en materia sanitaria. Es una encuesta de diseño transversal, realizada con periodicidad quinquenal por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en colaboración con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. El tipo de muestreo es trietápico estratificado, por secciones

censales, viviendas familiares y personas. Los registros están disponibles para cualquier investigador en la web del INE en forma de fichero de microdatos anonimizados, y de acceso libre.

La EESE-2014 está estructurada en 2 cuestionarios: hogares y adultos. El cuestionario de hogares tan solo consta de un módulo *sociodemográfico*, mientras que el cuestionario de adultos consta de 4 módulos diferentes: 1) *sociodemográfico*; 2) *estado de salud*; 3) *asistencia sanitaria*; y 4) *determinantes de la salud*. Para el desarrollo de este trabajo se hizo uso de variables incluidas en ambos cuestionarios y en todos sus módulos.

El módulo de *determinantes de la salud* permitió disponer de información sobre el consumo de tabaco de los participantes (sección V), su alimentación (sección U), su actividad física (sección T) y sus características físicas (sección S). En particular, este módulo permite la construcción de las siguientes variables utilizadas en el análisis: *prevalencia* en el consumo de cigarrillos, *nivel de consumo* de cigarrillos, tipo de alimentación, práctica de ejercicio físico en tiempo de ocio, consumo de alcohol e Índice de Masa Corporal –IMC–.

El módulo de *asistencia sanitaria* ofreció información sobre el seguro sanitario de los participantes (sección O), que fue utilizada para generar la variable modalidad de seguro sanitario.

Por su parte, el módulo de *estado de salud* puso a disposición de este estudio la información sobre la salud mental de los participantes (sección G), lo que permitió generar la variable salud mental en los últimos 12 meses.

Finalmente, los módulos *sociodemográficos*, tanto en el cuestionario de hogares como de adultos, permitieron conocer, para cada participante, la composición de su hogar (sección A), sus características demográficas (sección E) y las características de su actividad económica (sección F). En concreto, de estos módulos surge la construcción de las variables sexo, edad, estado civil, número de niños en el hogar, clase social, nivel educativo, actividad principal y sector de actividad (solo para participantes con trabajo remunerado).

Diseño y participantes

El estudio ha sido de tipo observacional, epidemiológico y descriptivo. El objeto de estudio ha sido la totalidad de los registros de participantes de edad igual o superior a 15 años participantes en la EESE-2014, constituyendo un total de 22.842 registros. Se excluyen de la muestra final aquellos participantes que fuman de manera habitual productos distintos a los cigarrillos. No se excluye por tanto la picadura de liar; sí se excluyen los puros, tabaco de pipa y otros productos (apenas un 1% del total de registros). Así mismo, se excluyen aquellos participantes que presentan valores no disponibles en variables relevantes para la

realización de este análisis. La muestra final constituyó un total de 19.931 registros.

Procedimiento

De la información disponible en la EESE-2014 se seleccionaron como variables *dependientes* del estudio la *prevalencia* en el consumo de cigarrillos y el *nivel de consumo*. Para evaluar la prevalencia se consideraron 3 situaciones: 1) nunca fumador; 2) exfumador; y 3) fumador. Para evaluar el nivel de consumo se consideraron 4 niveles: 1) fumador ocasional; 2) fumador a diario de 10 o menos cigarrillos; 3) fumador a diario de entre 11 y 20 cigarrillos; y 4) fumador a diario de más de 20 cigarrillos.

Las variables *independientes principales* seleccionadas para el análisis fueron aquellas que guardan relación con el *gradiente socioeconómico*, esto es, clase social (basada en la ocupación del individuo o la persona de referencia), nivel educativo y variables económico-laborales como actividad principal, seguro de salud (únicamente sanidad pública excluyendo mutualidades del estado vs. seguro privado o mutualidades) y sector de actividad (CNAE-2009; solo para participantes con trabajo remunerado).

Las variables independientes de *control* fueron: 1) *sociodemográficas*—sexo, edad, estado civil y número de niños en el hogar—; 2) *estado de salud*—IMC y salud mental en los últimos 12 meses—; y 3) *hábitos de vida saludable*—práctica de ejercicio físico en tiempo de ocio, tipo de alimentación y consumo de alcohol—.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Stata/MP-16 y consistió en un análisis descriptivo mediante el cálculo de recuentos (n) y proporciones (%) para las variables cualitativas y mediante el cálculo de media y desviación estándar para variables cuantitativas. También se realizó una comparación de proporciones de las variables categóricas mediante pruebas ji-cuadrado para tablas de contingencia. A fin de evaluar la prevalencia en el consumo de cigarrillos y el nivel de consumo, se realizaron 6 modelos de regresión multivariante logística ordinal, para los que se obtuvieron las razones de probabilidad u *odds ratio* (OR) con sus IC 95%. La selección de variables *independientes principales* se llevó a cabo sobre la base del conocimiento previo de la relación existente entre el

gradiente socioeconómico y el tabaquismo. La inclusión de variables independientes de *control*, para las que también existe una vinculación con el tabaquismo (tal y como se argumenta en la sección de «Discusión»), se fundamentó en un procedimiento de selección hacia delante (*forward*), sin que este proceso alterara de manera significativa los coeficientes asociados a las variables *independientes principales*. Todos los contrastes de hipótesis fueron bilaterales y la significación estadística se fijó en $p < 0,05$ (2 colas).

Resultados

Análisis bivariante

La Figura 2 muestra la información sobre la prevalencia en el consumo de cigarrillos y el nivel de consumo de los participantes en la muestra final.

La Tabla 1 muestra cómo varía este patrón de prevalencia y nivel de consumo para diferentes subgrupos poblacionales determinados en función de las variables independientes.

Los subgrupos más prevalentes dentro de la población de *nunca fumadores* (48% de la muestra final) son personas con educación básica (57%), personas cuya actividad principal sea la de estudiante (78%), labores del hogar (66,3%), jubilado o prejubilado (54,6%), trabajadores en el sector educativo (52,6%), mujeres (59,1%), personas con más de 65 años (61,1%), y viudos (70,5%).

En la población de *exfumadores* (28% de la muestra final) predominan personas de clase social I (31,3%), incapacitados para trabajar (37,4%), jubilados o prejubilados (36,3%), empresarios o profesionales con asalariados (32,5%), funcionarios (32,4%), hombres (36,6%), personas entre 51 y 65 años (36,3%), y casados (33,8%).

En cuanto a los *fumadores* (24% de la muestra final), los grupos más prevalentes son personas de clase social VI (27,3%), personas con educación secundaria (31,5%) y profesional (31,1%), desempleados (38,5%), trabajadores con contrato temporal (33,7%), empresarios sin asalariados o trabajadores independientes (32,9%), incapacitados para trabajar (32,8%), trabajadores cuyos sectores de actividad sean, entre otros, hostelería (38,2%), industria manufacturera (35,6%) y construcción (33,5%), hombres



Figura 2. Prevalencia (panel izqdo.) y nivel de consumo (panel dcho.) de cigarrillos en España en 2014.

Fuente. Elaboración propia con datos de la EESE-2014.

Tabla 1. Prevalencia y nivel de consumo de cigarrillos en España en el año 2014 según diferentes características.

	n (%)	Prevalencia (%)			p	Nivel de consumo (%)			p	
		Nunca	Ex	Sí		Ocasional	Fumador a diario			
							≤ 10	11-20		> 20
Total	19.931 (100%)	48,0%	28,0%	24,0%		8,4%	47,1%	37,7%	6,8%	
Consumo medio de cigarrillos (1-80) ^{a, b}							6,93 (2,87)	17,5 (3,04)	33,0 (8,31)	
Variables Independientes Principales –Gradiente Socioeconómico–										
Clase social ^c					< 0,001				< 0,001	
Clase I (0-1)	2.316 (11,6%)	47,6%	31,3%	21,1%		12,1%	51,1%	30,5%	6,3%	
Clase II (0-1)	1.173 (8,6%)	48,9%	29,4%	21,7%		9,2%	51,7%	33,7%	5,4%	
Clase III (0-1)	3.882 (19,5%)	47,6%	28,7%	23,7%		8,9%	48,9%	36,5%	5,7%	
Clase IV (0-1)	2.946 (14,8%)	47,0%	29,9%	23,1%		7,8%	45,4%	39,9%	6,9%	
Clase V (0-1)	6.387 (32,0%)	47,6%	27,5%	24,9%		7,1%	46,9%	38,8%	7,2%	
Clase VI (0-1)	2.687 (13,5%)	50,2%	22,5%	27,3%		8,6%	41,6%	41,2%	8,6%	
Nivel educativo					< 0,001				< 0,001	
Educación básica (0-1)	6.436 (32,3%)	57,0%	27,6%	15,4%		6,4%	41,5%	43,2%	8,9%	
Educación secundaria (0-1)	6.598 (33,1%)	41,0%	27,5%	31,5%		8,2%	45,6%	39,1%	7,1%	
Educación profesional (0-1)	2.934 (14,7%)	41,1%	27,8%	31,1%		8,7%	49,2%	36,7%	5,4%	
Educación universitaria (0-1)	3.963 (19,9%)	49,9%	29,8%	20,3%		11,4%	55,2%	28,1%	5,3%	
Variables económico-laborales										
Actividad principal					< 0,001				< 0,001	
Empresario o profesional con asalariados (0-1)	532 (2,7%)	39,7%	32,5%	27,8%		12,2%	35,8%	42,6%	9,4%	
Empresario sin asalariados o trabajador independiente (0-1)	1.138 (5,7%)	37,7%	29,4%	32,9%		7,7%	39,6%	42,8%	9,9%	
Funcionario (0-1)	1.129 (5,6%)	46,0%	32,4%	21,6%		9,0%	46,7%	39,0%	5,3%	
Trabajador indefinido (0-1)	4.704 (23,6%)	41,0%	28,4%	30,6%		9,0%	48,6%	36,9%	5,5%	
Trabajador con contrato temporal (0-1)	1.313 (6,6%)	43,8%	22,5%	33,7%		9,5%	47,2%	37,4%	5,9%	
Otra situación de empleo (0-1) ^d	179 (0,9%)	41,3%	27,4%	31,3%		3,6%	44,6%	41,1%	10,7%	
Desempleado (0-1)	2.717 (13,6%)	36,7%	24,8%	38,5%		8,4%	46,0%	37,8%	7,8%	
Estudiante (0-1)	1.077 (5,4%)	78,0%	5,8%	16,2%		17,2%	69,5%	12,1%	1,2%	
Jubilado o prejubilado (0-1)	5.115 (25,7%)	54,6%	36,3%	9,1%		3,9%	47,0%	41,4%	7,7%	
Incapacitado para trabajar (0-1)	369 (1,8%)	29,8%	37,4%	32,8%		7,4%	39,7%	40,5%	12,4%	
Labores del hogar (0-1)	1.604 (8,0%)	66,3%	17,8%	15,9%		6,3%	51,4%	37,6%	4,7%	
Otra situación de inactividad (0-1)	54 (0,3%)	37,0%	31,5%	31,5%		5,9%	17,6%	47,1%	29,4%	
Seguro de salud					< 0,001				0,285	
Únicamente sanidad pública -no mutualidades del Estado- (0-1)	15.850 (79,5%)	48,1%	27,4%	24,5%		8,1%	46,9%	38,0%	7,0%	
Mutualidades del Estado o seguro privado (0-1)	4.081 (20,5%)	47,5%	30,5%	22,0%		9,8%	47,7%	36,4%	6,1%	
Solo trabajadores										
Total	8.995 (45,1%)	41,6%	28,4%	30,0%		8,9%	46,2%	38,4%	6,5%	
Sector de actividad (CNAE-2009)					< 0,001				< 0,001	
A Agricultura, ganadería, silvicultura y pesca (0-1)	415 (4,6%)	40,7%	27,0%	32,3%		10,4%	33,6%	47,8%	8,2%	
B Industrias extractivas (0-1)	28 (0,3%)	17,9%	46,4%	35,7%		20,0%	20,0%	60,0%	0,0%	
C Industria manufacturera (0-1)	1.155 (12,8%)	34,1%	30,3%	35,6%		9,0%	43,1%	41,3%	6,6%	
D Suministro de energía eléctrica, gas, vapor y aire acondicionado (0-1)	63 (0,7%)	39,7%	33,3%	27,0%		5,9%	64,7%	29,4%	0,0%	
E Suministro de agua, saneamiento, residuos y descontaminación (0-1)	74 (0,8%)	29,7%	32,4%	37,9%		10,7%	46,4%	32,2%	10,7%	
F Construcción (0-1)	493 (5,5%)	35,9%	30,6%	33,5%		4,3%	40,6%	41,2%	13,9%	
G Comercio; reparación de vehículos (0-1)	1.366 (15,2%)	41,4%	26,2%	32,4%		10,4%	53,2%	30,8%	5,6%	
H Transporte y almacenamiento (0-1)	403 (4,5%)	35,7%	31,3%	33,0%		3,8%	41,3%	44,4%	10,5%	
I Hostelería (0-1)	647 (7,2%)	36,9%	24,9%	38,2%		8,1%	39,7%	44,5%	7,7%	
J Información y comunicaciones (0-1)	251 (2,8%)	48,6%	22,3%	29,1%		8,2%	43,8%	41,1%	6,9%	
K Actividades financieras y de seguros (0-1)	244 (2,7%)	49,2%	25,8%	25,0%		13,1%	45,9%	37,7%	3,3%	
L Actividades inmobiliarias (0-1)	63 (0,7%)	33,3%	34,9%	31,8%		5,0%	50,0%	40,0%	5,0%	

M	Actividades profesionales, científicas y técnicas (0-1)	435 (4,8%)	47,8%	28,5%	23,7%	17,5%	48,5%	27,2%	6,8%
N	Actividades administrativas y servicios auxiliares (0-1)	424 (4,7%)	39,4%	27,6%	33,0%	7,1%	53,6%	35,7%	3,6%
O	Admón. pública y defensa; Seg. Social obligatoria (0-1)	776 (8,6%)	42,4%	32,2%	25,4%	9,6%	42,7%	41,6%	6,1%
P	Educación (0-1)	707 (7,9%)	52,6%	26,9%	20,5%	5,5%	55,2%	34,5%	4,8%
Q	Actividades sanitarias y de servicios sociales (0-1)	827 (9,2%)	43,3%	30,7%	26,0%	7,9%	48,4%	39,5%	4,2%
R	Actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento (0-1)	160 (1,8%)	48,1%	27,5%	24,4%	17,9%	46,2%	30,8%	5,1%
S	Otros servicios (0-1)	193 (2,1%)	39,9%	31,1%	29,0%	10,7%	53,6%	33,9%	1,8%
T	Actividades de los hogares (0-1)	266 (3,0%)	54,5%	20,7%	24,8%	10,6%	51,5%	34,9%	3,0%
U	Actividades de organismos extraterritoriales (0-1)	5 (0,1%)	40,0%	40,0%	20,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Variables Independientes de Control									
Variables sociodemográficas									
Sexo		< 0,001				< 0,001			
Mujer (0-1)		9.399 (47,2%)	59,1%	20,4%	20,5%	8,8%	53,2%	34,0%	4,0%
Hombre (0-1)		10.532 (52,8%)	35,5%	36,6%	27,9%	8,2%	42,0%	40,6%	9,2%
Edad (15-99) ^a			52,0 (20,3)	55,3 (15,6)	44,9 (13,4)	40,4 (13,1)	43,8 (14,1)	46,4 (12,5)	49,0 (11,0)
Edad		< 0,001				< 0,001			
15-35 años (0-1)		4.006 (20,1%)	48,0%	18,2%	33,8%	12,1%	53,5%	31,9%	2,5%
36-50 años (0-1)		6.204 (31,1%)	40,6%	27,2%	32,2%	7,9%	45,1%	40,2%	6,9%
51-65 años (0-1)		4.906 (24,6%)	38,0%	36,3%	25,7%	5,9%	41,8%	42,2%	10,1%
Más de 65 años (0-1)		4.815 (24,2%)	61,1%	32,1%	6,8%	4,5%	50,3%	37,9%	7,3%
Estado civil		< 0,001				< 0,001			
Soltero (0-1)		5.209 (26,1%)	49,8%	18,7%	31,5%	9,9%	50,5%	34,1%	5,6%
Casado (0-1)		11.096 (55,7%)	44,4%	33,8%	21,8%	8,7%	46,1%	38,4%	6,8%
Separado (0-1)		507 (2,5%)	36,1%	28,4%	35,5%	7,2%	42,8%	37,8%	12,2%
Divorciado (0-1)		937 (4,7%)	33,8%	28,5%	37,7%	4,0%	39,4%	47,0%	9,6%
Viudo (0-1)		2.182 (11,0%)	70,5%	20,4%	9,1%	3,0%	47,3%	42,2%	7,5%
Número de niños en el hogar (0-6) ^a			0,39 (0,74)	0,39 (0,74)	0,45 (0,75)	0,55 (0,83)	0,46 (0,76)	0,43 (0,73)	0,33 (0,66)
Hábitos de vida saludable									
Horas semanales de ejercicio físico en tiempo de ocio (0-50)			2,20 (3,66)	2,45 (4,04)	1,99 (3,68)	2,72 (4,35)	2,27 (3,87)	1,67 (3,36)	0,93 (2,53)
Índice de alimentación saludable (-13 a 25) ^g			11,2 (5,05)	11,4 (4,92)	8,87 (5,76)	9,42 (5,19)	9,31 (5,70)	8,39 (5,87)	7,74 (5,80)
Consumo medio diario de gramos de alcohol puro (0-185,71) ^h			3,03 (7,14)	6,95 (10,8)	7,42 (12,5)	6,57 (9,96)	6,11 (10,5)	8,22 (13,1)	13,0 (20,6)
Estado de salud									
Índice de Masa Corporal (1-4) ^{a,e}			2,67 (0,77)	2,80 (0,75)	2,58 (0,76)	2,55 (0,76)	2,50 (0,72)	2,62 (0,76)	2,90 (0,83)
Salud mental (últimos 12 meses)		< 0,001				< 0,001			
Enfermedad / problema de salud mental (0-1) ^f		2.402 (12,1%)	50,4%	24,0%	25,6%	6,5%	40,6%	38,9%	14,0%
Mentalmente sano (ref.) (0-1)		17.529 (87,9%)	47,6%	28,6%	23,8%	8,7%	48,0%	37,5%	5,8%

Nota. a) Variable cuantitativa. La información reportada es la media y la desviación estándar. b) Información solo disponible para fumadores a diario. c) Variable derivada basada en la ocupación de la persona de referencia: I, Directores/as y gerentes de establecimientos de 10 o más asalariados/as y profesionales tradicionalmente asociados/as a las licenciaturas universitarias; II, Directores/as y gerentes de establecimientos de menos de 10 asalariados/as y profesionales tradicionalmente asociados/as a diplomaturas universitarias y otros/as profesionales de apoyo técnico. Deportistas y artistas; III, Ocupaciones intermedias y trabajadores/as por cuenta propia; IV, Supervisores/as y trabajadores/as en ocupaciones técnicas cualificadas; V, Trabajadores/as cualificados/as del sector primario y otros/as trabajadores/as semi-cualificados/as; VI, Trabajadores/as no cualificados/as. d) Incluye trabajadores con contrato verbal o sin contrato, ayuda familiar, miembros de una cooperativa y otras situaciones. e) Esta variable, de tipo ordenada discreta, toma valores entre 1 y 4 y captura si la relación peso-altura del individuo, medida a través del valor de su IMC dentro de la escala propuesta por la International Obesity Task Force (IOFT), se clasifica como peso insuficiente ($IMC < 18,5$; valor de la variable $IMC = 1$), normopeso ($18,5 \leq IMC < 25$; valor de la variable $IMC = 2$), sobrepeso ($25 \leq IMC < 30$; valor de la variable $IMC = 3$) u obesidad ($IMC \geq 30$; valor de la variable $IMC = 4$). f) Depresión, ansiedad crónica u otros problemas mentales. g) Este índice se calcula sumando las frecuencias de consumo de fruta fresca (excluyendo zumos), zumo natural de frutas o verduras, ensaladas y hortalizas, legumbres y productos lácteos, y restando a su vez las frecuencias de consumo de dulces, refrescos con azúcar, comida rápida y aperitivos o comidas saladas de picar. La frecuencia de cada uno de estos grupos de alimentos se mide según la siguiente escala: 0 = nunca, 1 = menos de una vez a la semana, 2 = una o dos veces a la semana, 3 = tres veces a la semana, 4 = de 4 a 6 veces a la semana, 5 = una o más veces al día. h) La equivalencia en gramos de alcohol puro utilizada es: cerveza con alcohol, 10 g por unidad de bebida; vino o cava, 10 g por unidad de bebida; aperitivos con alcohol (vermut, fino, jerez), 20 g por unidad de bebida; licores, anís, pacharán, 20 g por unidad de bebida; whisky, coñac, combinados, 20 g por unidad de bebida; bebidas locales (sidra, carajillo...), 10 g por unidad de bebida; p = significación de la prueba ji-cuadrado. *Fuente.* elaboración propia con datos de la EESE-2014.

(27,9%), personas entre 15 y 35 años (33,8%) y entre 36 y 50 años (32,2%), divorciados (37,7%), separados (35,5%), y solteros (33,8%).

Ya dentro de la población de fumadores, entre los *fumadores ocasionales* (8,4% de la muestra final de fumadores) predominan personas de clase social I (12,1%), personas con educación universitaria (11,4%), estudiantes (17,2%), empresarios o profesionales con asalariados (12,2%), trabajadores cuyos sectores de actividad sean actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento (17,9%) y actividades profesionales, científicas y técnicas (17,5%), y personas entre 15 y 35 años (12,1%).

En cuanto a los *fumadores a diario de más de 20 cigarrillos* (6,8% de la muestra final de fumadores), tienen mayor representación incapacitados para trabajar (12,4%), empresarios sin asalariados o trabajadores independientes (9,9%), empresarios o profesionales con asalariados (9,4%), trabajadores cuyos sectores de actividad sean construcción (13,9%) y transporte y almacenamiento (10,5%), hombres (9,2%), personas entre 51 y 65 años (10,1%), separados (12,2%), y divorciados (9,6%).

En relación con las *variables cuantitativas*, los fumadores a diario de más de 20 cigarrillos (frente a los fumadores a diario de 10 o menos cigarrillos y fumadores ocasionales) presentan mayor IMC, mayor consumo diario de alcohol, menores horas semanales de ejercicio físico, menor índice de alimentación saludable e inferior número de niños en el hogar.

Análisis multivariante

Los resultados asociados al análisis multivariante de la prevalencia en el consumo de cigarrillos se presentan en los 4 modelos de regresión 1A, 1B, 2A y 2B de la Tabla 2. Para evaluar la prevalencia se consideraron 3 situaciones: 1) nunca fumador; 2) exfumador; y 3) fumador. La naturaleza ordenada del modelo utilizado genera 2 salidas en cada regresión: 1) situaciones 3-2 frente a 1 – fumador y exfumador (frente a nunca fumador)–; y 2) situación 3 frente a 2-1 –fumador (frente a exfumador y nunca fumador)–. Precisamente la naturaleza ordenada del modelo hace que, en cada una de las 2 salidas en la regresión, la situación o situaciones alternativas (situación 1 o situaciones 2-1) sean, desde el punto de vista sanitario, más convenientes que las situaciones o situación principal (situaciones 3-2 o situación 3).

Los modelos 1A y 1B incluyen la totalidad de la muestra final (19.931) mientras que los modelos 2A y 2B tan solo incorporan a la población trabajadora (8.995). Los modelos tipo A capturan la información del gradiente socioeconómico a través de la clase social. Los modelos tipo B, por su parte, sustituyen la información compacta sobre el gradiente socioeconómico que captura la clase social por aquellas variables directamente relacionadas con este gradiente: nivel educativo y variables económico-

laborales como actividad principal, seguro de salud –como “proxy” de la situación económica– y sector de actividad (solo modelo 2B).

En primer lugar se analizan los resultados asociados a la *probabilidad de encontrar población fumadora y exfumadora (frente a nunca fumadora)*, que se muestran en el panel izquierdo de la Tabla 2. En relación con las variables asociadas al *gradiente socioeconómico*, el modelo 1A indica cómo esta probabilidad para la *muestra total* aumenta en las clases sociales IV (OR=1,13), V (OR=1,20) y VI (OR=1,19) frente a la clase social I. En el modelo 1B esta probabilidad aumenta para la población con educación secundaria (OR=1,52) y profesional (OR=1,35) frente a la población con educación universitaria. En cuanto a la actividad principal (modelo 1B), y frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, esta probabilidad aumenta en incapacitados para trabajar (OR=1,49), desempleados (OR=1,30), jubilados o prejubilados (OR=1,28) y disminuye para estudiantes (OR=0,24) y personas que realizan labores del hogar (OR=0,66). Por su parte, disponer únicamente de sanidad pública (modelo 1B) aumenta esta probabilidad (OR=1,10).

Al analizar esta probabilidad para la *muestra de trabajadores*, los modelos 2A y 2B muestran, respectivamente, mayores efectos de las clases sociales y el nivel educativo que el observado para la *muestra total* en los modelos 1A y 1B. En relación con el sector de actividad, y frente a los trabajadores en hostelería, el modelo 2B muestra cómo esta probabilidad disminuye especialmente para trabajadores cuyos sectores sean actividades de los hogares (OR=0,52), actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento (OR=0,59), información y comunicaciones (OR=0,61) y educación (OR=0,68).

En cuanto a las *variables independientes de control*, los modelos 1A y 1B muestran para la *muestra total* cómo esta probabilidad se reduce en mujeres, aumenta en personas de entre 36 y 65 años (frente a personas de entre 15 y 35 años), aumenta para separados y divorciados y disminuye para viudos (frente a solteros), aumenta para la población con peores hábitos (menor ejercicio físico, alimentación menos saludable, mayor consumo de alcohol), disminuye para personas con menor IMC, y aumenta para personas con alguna enfermedad o problema de salud mental. Los modelos 2A y 2B, por su parte, muestran resultados similares para la *población trabajadora*.

Los resultados relacionados con la *probabilidad de encontrar población fumadora (frente a exfumadora y nunca fumadora)* se muestran en el panel derecho de la Tabla 2. En relación con las variables asociadas al *gradiente socioeconómico*, el modelo 1A muestra cómo esta probabilidad para la *muestra total* aumenta significativamente en las clases sociales III (OR=1,16), IV (OR=1,23), V (OR=1,32) y VI (OR=1,47) frente a la clase social I. En el modelo 1B esta probabilidad

Tabla 2. Resultados del análisis multivariante de la asociación entre prevalencia en el consumo de cigarrillos en España en el año 2014 y diferentes características.

Modelo	Fumador y Exfumador (frente a Nunca fumador)						Fumador (frente a Exfumador y Nunca fumador)					
	1A			2A			1B			2B		
	Toda	Solo trabajadores		Toda	Solo trabajadores		Toda	Solo trabajadores		Toda	Solo trabajadores	
Muestra	(n = 19.931)	(n = 8.995)		(n = 19.931)	(n = 8.995)		(n = 19.931)	(n = 8.995)		(n = 19.931)	(n = 8.995)	
	Sí	No	OR	Sí	No	OR	Sí	No	OR	Sí	No	OR
Variables relacionadas con la clase social												
Variables independientes Principales												
-Gradiente Socioeconómico-												
Clase social												
Clase I (ref.) (0-1)	1			1			1			1		
Clase II (0-1)	1,04	0,91	1,18	1,01	0,85	1,19	1,07	0,86	1,05	1,53 ***	1,28	1,83
Clase III (0-1)	1,10	0,99	1,22	1,18 *	1,03	1,36	1,66 ***	1,39	1,66	1,87 ***	1,65	2,12
Clase IV (0-1)	1,13 *	1,00	1,27	1,40 ***	1,18	1,64	1,35 ***	1,21	1,49	1,53 ***	1,34	1,74
Clase V (0-1)	1,20 ***	1,08	1,33	1,44 ***	1,25	1,65	1,47 ***	1,29	1,85	1,63 ***	1,41	1,89
Clase VI (0-1)	1,19 **	1,05	1,34	1,55 ***	1,29	1,85	1			1		
Nivel educativo												
Educación básica (0-1)			0,96			1,19 **	0,86	1,07			1,48 ***	1,22
Educación secundaria (0-1)			1,52 ***			1,66 ***	1,39	1,66			1,77 ***	1,54
Educación profesional (0-1)			1,35 ***			1,47 ***	1,21	1,49			1,63 ***	1,41
Educación universitaria (ref.) (0-1)			1			1					1	
Variables económico-laborales												
Actividad principal												
Empresario o profesional con asalariados (0-1)			0,85			0,85	0,68	1,05			0,78 *	0,62
Empresario sin asalariados o trabajador independiente (ref.) (0-1)			1			1					1	
Funcionario (0-1)			0,93			0,93	0,75	1,16			0,80	0,63
Trabajador indefinido (0-1)			0,97			0,94	0,81	1,09			0,87	0,75
Trabajador con contrato temporal (0-1)			1,02			0,95	0,80	1,13			0,92	0,76
Otra situación de empleo (0-1)			1,28			1,24	0,88	1,75			0,98	0,68
Desempleado (0-1)			1,30 **			1,12	1,51					1,41
Estudiante (0-1)			0,24 ***			0,20	0,30					
Jubilado o prejubilado (0-1)			1,28 **			1,07	1,54					
Incapacitado para trabajar (0-1)			1,49 **			1,15	1,94					
Labores del hogar (0-1)			0,66 ***			0,55	0,79					
Otra situación de inactividad (0-1)			0,96			0,54	1,72					
Seguro de salud												
Únicamente sanidad pública -no mutualidades del Estado- (0-1)			1,10 *			1,05	0,95	1,17			1,10	0,98
Mutualidades del Estado o seguro privado (ref.) (0-1)			1			1					1	
Solo trabajadores												
Sector de actividad (CNAE-2009)												
A Agricultura, ganadería, silvicultura y pesca (0-1)			0,71 *			0,71 *	0,54	0,93			0,70 *	0,53
B Industrias extractivas (0-1)			2,24			2,24	0,82	6,08			0,93	0,41
C Industria manufacturera (0-1)			0,94			0,94	0,76	1,16			0,95	0,77
D Suministro de energía eléctrica, gas, vapor y aire acondicionado (0-1)			0,79			0,79	0,45	1,37			0,75	0,41
E Suministro de agua, saneamiento, residuos y descontaminación (0-1)			0,96			0,96	0,56	1,66			1,13	0,67
F Construcción (0-1)			0,77 *			0,77 *	0,59	0,99			0,82	0,63
G Comercio; reparación de vehículos (0-1)			0,73 **			0,73 **	0,60	0,89			0,79 *	0,65
H Transporte y almacenamiento (0-1)			0,80			0,80	0,61	1,05			0,86	0,65

Tabla 2. Resultados del análisis multivariante de la asociación entre prevalencia en el consumo de cigarrillos en España en el año 2014 y diferentes características (cont.).

I	Hostelería (ref.) (0-1)	1	0,61 **	0,45	0,83	1	0,79	0,57	1,10
J	Información y comunicaciones (0-1)	0,61 **	0,45	0,83	1	0,79	0,57	1,10	
K	Actividades financieras y de seguros (0-1)	0,67 *	0,49	0,92	0,75	0,53	1,07	0,75	1,07
L	Actividades inmobiliarias (0-1)	1,27	0,72	2,22	1,01	0,57	1,78	1,01	0,57
M	Actividades profesionales, científicas y técnicas (0-1)	0,72 *	0,55	0,93	0,74 *	0,55	0,98	0,74 *	0,55
N	Actividades administrativas y servicios auxiliares (0-1)	0,82	0,64	1,07	0,88	0,68	1,15	0,88	0,68
O	Admón. pública y defensa; Seg. Social obligatoria (0-1)	0,78	0,61	1,01	0,76 *	0,58	1,00	0,76 *	0,58
P	Educación (0-1)	0,68 **	0,53	0,88	0,72 *	0,55	0,94	0,72 *	0,55
Q	Actividades sanitarias y de servicios sociales (0-1)	0,90	0,72	1,14	0,82	0,64	1,04	0,82	0,64
R	Actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento (0-1)	0,59 **	0,41	0,85	0,63 *	0,42	0,95	0,63 *	0,42
S	Otros servicios (0-1)	0,86	0,61	1,20	0,66 *	0,46	0,95	0,66 *	0,46
T	Actividades de los hogares (0-1)	0,52 ***	0,38	0,71	0,65 *	0,46	0,91	0,65 *	0,46
U	Actividades de organismos extraterritoriales (0-1)	0,60	0,08	4,41	0,26	0,03	2,67	0,26	0,03
Variables Independientes de Control									
Variables sociodemográficas									
Sexo									
Mujer (0-1)	0,48 ***	0,45	0,51	0,52 ***	0,48	0,56	0,89 *	0,62 ***	0,85
Hombre (ref.) (0-1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Edad									
15-35 años (ref.) (0-1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36-50 años (0-1)	1,74 ***	1,59	1,91	1,39 ***	1,26	1,53	1,28 ***	1,38 ***	0,96
51-65 años (0-1)	1,92 ***	1,72	2,14	1,64 ***	1,45	1,85	1,72 ***	0,84	0,78
Más de 65 años (0-1)	0,91	0,81	1,02	0,78 **	0,65	0,93	0,27	0,19	0,80
Estado civil									
Soltero (ref.) (0-1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Casado (0-1)	1,13 **	1,04	1,22	1,03	0,95	1,13	1,04	0,74	0,67
Separado (0-1)	1,58 ***	1,29	1,93	1,35 **	1,11	1,65	0,98	1,18	0,73
Divorciado (0-1)	1,75 ***	1,50	2,04	1,51 ***	1,29	1,77	1,37 **	1,31	1,07
Viudo (0-1)	0,64 ***	0,56	0,74	0,54 ***	0,47	0,62	0,68 *	0,65	0,71
Número de niños en el hogar (0-6)	0,97	0,92	1,02	0,97	0,93	1,02	0,98	0,82	0,83
Hábitos de vida saludable	0,86 ***	0,82	0,91	0,87 ***	0,86	0,92	0,88 ***	0,83	0,83
Horas semanales de ejercicio físico en tiempo de ocio (0-50)									
Índice de alimentación saludable (-13 a 25)	0,96 ***	0,95	0,97	0,96 ***	0,95	0,97	0,96 ***	0,95	0,95
Consumo medio diario de gramos de alcohol puro (0-185,71)	0,96 ***	0,95	0,97	0,96 ***	0,95	0,97	0,95 ***	0,94	0,96
Estado de salud									
Índice de Masa Corporal (1-4)	1,03 ***	1,02	1,03	1,02 ***	1,02	1,03	1,03 ***	1,02	1,02
Salud mental (últimos 12 meses)	0,82 ***	0,78	0,86	0,80 ***	0,76	0,84	0,81 ***	0,76	0,87
Enfermedad / problema de salud mental (0-1)	1,27 ***	1,15	1,40	1,24 ***	1,12	1,38	1,31 **	1,10	1,57
Mentalmente sano (ref.) (0-1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Nota. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; Todos los modelos incluyen también como variables de control las siguientes variables de tipo geográfico: lugar de nacimiento (variable categórica indicando si el participante ha nacido en España o fuera de España), tamaño del municipio (7 variables categóricas de menor a mayor población: < 10 mil hab., 10-20 mil hab., 20-50 mil hab., 50-100 mil hab., 100-500 mil hab., > 500 mil hab.), comunidad (o ciudad) autónoma (19 variables categóricas correspondientes a las 17 CCAA y las 2 ciudades autónomas en España).¹ En los modelos 2A y 2B solo para trabajadores la edad varía entre 18 y 65 años. **Fuente.** Elaboración propia con datos de la EEESE-2014.

aumenta para la población con educación básica (OR=1,53), secundaria (OR=1,87) y profesional (OR=1,53), frente a la población con educación universitaria. En cuanto a la actividad principal (modelo 1B), y frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, esta probabilidad aumenta para desempleados (OR=1,20) mientras que disminuye para estudiantes (OR=0,26), jubilados o prejubilados (OR=0,60), personas que realizan labores del hogar (OR=0,75) y funcionarios (OR=0,76). Por otro lado, disponer únicamente de sanidad pública (modelo 1B) aumenta esta probabilidad (OR=1,15).

Al analizar esta probabilidad para la *muestra de trabajadores*, los modelos 2A y 2B muestran, respectivamente, mayores efectos de las clases sociales y similares efectos del nivel educativo que el observado para la *muestra total* en los modelos 1A y 1B. En cuanto a la actividad principal (modelo 2B), y frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, esta probabilidad disminuye para empresarios o profesionales con asalariados (OR=0,78). En lo relativo al sector de actividad (modelo 2B), y frente a los trabajadores en hostelería, esta probabilidad disminuye significativamente para trabajadores en actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento (OR=0,63), actividades de los hogares (OR=0,65), otros servicios (OR=0,66), agricultura, ganadería, silvicultura y pesca (OR=0,70), educación (OR=0,72), y actividades profesionales, científicas y técnicas (OR=0,74).

En lo relativo a las *variables independientes de control*, los modelos 1A y 1B muestran para la *muestra total* cómo esta probabilidad se reduce en mujeres, aumenta en personas de entre 36 y 50 años y disminuye en personas de más de 65 años (frente a personas de entre 15 y 35 años), aumenta para divorciados y separados, y disminuye para casados y viudos (frente a solteros), aumenta para la población con hábitos menos saludables, disminuye para personas con menor IMC, y aumenta para personas con alguna enfermedad o problema de salud mental. Los modelos 2A y 2B, por su parte, muestran resultados similares para la *población trabajadora*.

Los resultados asociados al análisis multivariante del nivel de consumo de cigarrillos de la *muestra total de fumadores* se presentan en los modelos 3A y 3B de la Tabla 3 (4.785 registros). Para evaluar el nivel de consumo, se consideraron 4 niveles: 1) fumador ocasional; 2) fumador a diario de 10 o menos cigarrillos; 3) fumador a diario de entre 11 y 20 cigarrillos; y 4) fumador a diario de más de 20 cigarrillos. La naturaleza ordenada del modelo utilizado genera 3 salidas en cada regresión: 1) niveles 4-3-2 vs. 1 –fumador a diario (vs. fumador ocasional); 2) niveles 4-3 vs. 2-1 –fumador a diario de más de 10 cigarrillos (vs. fumadores a diario de 10 o menos cigarrillos y fumadores ocasionales)–; y 3) nivel 4 vs. 3-2-1 –fumador a diario de más de 20 cigarrillos (vs. fumadores a diario de 20 o menos

cigarrillos y fumadores ocasionales)–. También en este caso la naturaleza ordenada del modelo hace que, en cada una de las 3 salidas en la regresión, el nivel o los niveles alternativos (nivel 1, niveles 2-1 o niveles 3-2-1) sean más convenientes que los niveles o el nivel principal (niveles 4-3-2, niveles 4-3 o nivel 4) desde el punto de vista sanitario.

De manera análoga a la Tabla 2, el modelo 3A captura la información del gradiente socioeconómico a través de la clase social mientras que el 3B incluye aquellas variables directamente relacionadas con este gradiente: nivel educativo y variables económico-laborales como actividad principal y seguro de salud.

En primer lugar se analizan los resultados relacionados con la *probabilidad de encontrar población fumadora a diario (frente a fumadora ocasional)*, que se presentan en el panel izquierdo de la Tabla 3. En lo relativo a las variables asociadas al *gradiente socioeconómico*, el modelo 3A indica cómo esta probabilidad aumenta para las clases sociales III (OR=1,48), IV (OR=1,64), V (OR=1,99) y VI (OR=1,68) frente a la clase social I. En el modelo 3B, por su parte, se observa cómo, frente a la población con educación universitaria, esta probabilidad aumenta para la población con educación básica (OR=1,49) y secundaria (OR=1,48). En cuanto a la actividad principal, y frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, se observa cómo esta probabilidad disminuye para aquellas personas cuya actividad principal es la de estudiante (OR=0,51).

Con respecto a las *variables independientes de control*, los modelos 3A y 3B muestran cómo esta probabilidad aumenta en personas de entre 36 y 65 años (frente a personas de entre 15 y 35 años) y en divorciados (frente a solteros), así como para la población que menos ejercicio físico realiza y menos saludable es su alimentación.

A continuación se analizan los resultados relacionados con la *probabilidad de encontrar población fumadora a diario de más de 10 cigarrillos (frente a fumadora a diario de 10 o menos cigarrillos y fumadores ocasionales)*, que se presentan en el panel central de la Tabla 3. Con respecto a las variables asociadas al *gradiente socioeconómico*, el modelo 3A indica cómo esta probabilidad aumenta significativamente en las clases sociales IV (OR=1,36), V (OR=1,34) y VI (OR=1,50) frente a la clase social I. En el modelo 3B, frente a la población con educación universitaria, esta probabilidad aumenta para la población con educación básica (OR=1,84), secundaria (OR=1,66) y profesional (OR=1,55). En cuanto a la actividad principal (modelo 3B), y frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, esta probabilidad disminuye para estudiantes (OR=0,20), trabajadores indefinidos (OR=0,72) y desempleados (OR=0,73).

En relación con las *variables independientes de control*, los modelos 3A y 3B muestran cómo esta probabilidad se reduce en mujeres y en hogares con mayor número

Tabla 3. Resultados del análisis multivariante de la asociación entre nivel de consumo de cigarrillos en España en el año 2014 y diferentes características.

	Fumador a diario (frente a Fumador ocasional)				Fumador a diario > 10 cigarrillos (frente a Fumador a diario ≤ 10 y Fumador ocasional)				Fumador a diario > 20 cigarrillos (frente a Fumador a diario ≤ 20 y Fumador ocasional)			
Modelo	3A		3B		3A		3B		3A		3B	
Muestra	Solo fumadores (n = 4.785)		Solo fumadores (n = 4.785)		Solo fumadores (n = 4.785)		Solo fumadores (n = 4.785)		Solo fumadores (n = 4.785)		Solo fumadores (n = 4.785)	
Variables capturando la clase social	Sí		No		Sí		No		Sí		No	
Variables relacionadas con la clase social	No		Sí		No		Sí		No		Sí	
Variables Independientes Principales –Gradiente Socioeconómico–	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Clase social												
Clase I (ref.) (0-1)	1				1				1			
Clase II (0-1)	1,37	0,87 2,17			1,13	0,85 1,51			0,93	0,51 1,69		
Clase III (0-1)	1,48 *	1,02 2,13			1,24	0,98 1,57			0,87	0,54 1,39		
Clase IV (0-1)	1,64 *	1,09 2,46			1,36 *	1,06 1,75			0,83	0,51 1,36		
Clase V (0-1)	1,99 ***	1,40 2,84			1,34 *	1,07 1,67			1,02	0,66 1,57		
Clase VI (0-1)	1,68 *	1,13 2,51			1,50 **	1,17 1,93			1,12	0,70 1,79		
Nivel educativo												
Educación básica (0-1)			1,49 *	1,01 2,20			1,84 ***	1,47 2,32			1,07	0,69 1,67
Educación secundaria (0-1)			1,48 *	1,10 1,99			1,66 ***	1,37 2,01			1,06	0,71 1,57
Educación profesional (0-1)			1,38	0,98 1,94			1,55 ***	1,25 1,92			0,92	0,58 1,44
Educación universitaria (ref.) (0-1)			1				1				1	
Variables económico-laborales												
Actividad principal												
Empresario o profesional con asalariados (0-1)			0,61	0,32 1,15			0,91	0,61 1,35			0,74	0,38 1,47
Empresario sin asalariados o trabajador independiente (ref.) (0-1)			1				1				1	
Funcionario (0-1)			1,06	0,58 1,95			0,89	0,63 1,27			0,53	0,26 1,08
Trabajador indefinido (0-1)			0,90	0,58 1,38			0,72 **	0,56 0,91			0,57 *	0,38 0,88
Trabajador con contrato temporal (0-1)			1,02	0,61 1,71			0,80	0,59 1,07			0,75	0,43 1,29
Otra situación de empleo (0-1)			2,33	0,53 10,27			1,16	0,64 2,11			1,59	0,61 4,15
Desempleado (0-1)			0,97	0,61 1,53			0,73 *	0,57 0,94			0,74	0,47 1,15
Estudiante (0-1)			0,51 *	0,28 0,94			0,20 ***	0,12 0,33			0,27	0,06 1,18
Jubilado o prejubilado (0-1)			1,82	0,79 4,21			0,78	0,54 1,14			0,44 *	0,23 0,86
Incapacitado para trabajar (0-1)			0,77	0,35 1,73			0,79	0,51 1,23			0,64	0,32 1,28
Labores del hogar (0-1)			1,27	0,65 2,50			0,81	0,57 1,15			0,65	0,31 1,36
Otra situación de inactividad (0-1)			0,91	0,11 7,77			1,84	0,56 6,05			1,96	0,59 6,48
Seguro de salud												
Únicamente sanidad pública -no mutualidades del Estado- (0-1)			1,16	0,87 1,53			0,90	0,76 1,07			0,94	0,66 1,32
Mutualidades del Estado o seguro privado (ref.) (0-1)			1				1				1	
Variables Independientes de Control												
Variables sociodemográficas												
Sexo												
Mujer (0-1)	0,91	0,73 1,15	0,92	0,72 1,16	0,66 ***	0,57 0,75	0,69 ***	0,60 0,79	0,45 ***	0,34 0,60	0,46 ***	0,34 0,62
Hombre (ref.) (0-1)	1		1		1		1		1		1	
Edad												
15-35 años (ref.) (0-1)	1		1		1		1		1		1	
36-50 años (0-1)	1,94 ***	1,49 2,53	1,83 ***	1,39 2,40	1,98 ***	1,67 2,34	1,75 ***	1,47 2,08	1,92 **	1,30 2,84	1,83 **	1,23 2,73
51-65 años (0-1)	2,54 ***	1,77 3,64	2,15 ***	1,47 3,14	2,29 ***	1,86 2,81	1,92 ***	1,54 2,39	2,55 ***	1,65 3,93	2,47 ***	1,58 3,87
Más de 65 años (0-1)	3,15 ***	1,71 5,78	1,54	0,64 3,72	1,65 **	1,22 2,21	1,33	0,88 2,00	1,79	0,98 3,26	2,37 *	1,07 5,25
Estado civil												
Soltero (ref.) (0-1)	1		1		1		1		1		1	
Casado (0-1)	0,97	0,75 1,27	0,92	0,70 1,21	1,12	0,96 1,30	1,03	0,88 1,20	1,12	0,83 1,52	1,11	0,81 1,51
Separado (0-1)	1,06	0,57 1,97	1,05	0,56 1,97	1,18	0,84 1,64	1,10	0,79 1,53	1,56	0,92 2,65	1,56	0,92 2,65
Divorciado (0-1)	2,01 *	1,12 3,62	1,94 *	1,07 3,50	1,79 ***	1,39 2,31	1,72 ***	1,33 2,22	1,51	0,96 2,36	1,46	0,93 2,28
Viudo (0-1)	2,46 *	1,02 5,89	2,22	0,92 5,37	1,41 *	1,01 1,97	1,29	0,92 1,81	1,35	0,72 2,54	1,49	0,78 2,83
Número de niños en el hogar (0-6)												
0,86	0,74	1,00	0,86	0,74	1,00	0,89 *	0,81 0,97	0,88 **	0,80 0,97	0,88	0,72 1,07	0,86
Hábitos de vida saludable												
Horas semanales de ejercicio físico en tiempo de ocio (0-50)	0,96 **	0,94 0,99	0,96 **	0,94 0,99	0,95 ***	0,93 0,96	0,95 ***	0,93 0,96	0,90 ***	0,85 0,94	0,90 ***	0,85 0,94
Índice de alimentación saludable (<13 a 25)	0,96 ***	0,94 0,98	0,96 ***	0,94 0,98	0,96 ***	0,94 0,97	0,96 ***	0,94 0,97	0,95 ***	0,93 0,97	0,95 ***	0,93 0,98
Consumo medio diario de gramos de alcohol puro (0-185,71)	1,00	0,99 1,01	1,00	0,99 1,01	1,01 ***	1,01 1,02	1,01 ***	1,01 1,02	1,02 ***	1,01 1,03	1,02 ***	1,01 1,03
Estado de salud												
Índice de Masa Corporal (1-4)	0,93	0,80 1,08	0,92	0,79 1,06	1,15 **	1,06 1,25	1,13 **	1,04 1,23	1,58 ***	1,36 1,83	1,55 ***	1,34 1,81
Salud mental (últimos 12 meses)												
Enfermedad / problema de salud mental (0-1)	1,08	0,76 1,54	1,08	0,76 1,55	1,35 **	1,13 1,62	1,33 **	1,11 1,61	2,79 ***	2,09 3,71	2,79 ***	2,07 3,77
Mentalmente sano (ref.) (0-1)	1		1		1		1		1		1	

Nota. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001. Todos los modelos incluyen también como variables de control las siguientes variables de tipo geográfico: lugar de nacimiento (variable categórica indicando si el participante ha nacido en España o fuera de España), tamaño del municipio (7 variables categóricas de menor a mayor población: < 10 mil hab., 10-20 mil hab., 20-50 mil hab., 50-100 mil hab., 100-500 mil hab. no capital de provincia, capital de provincia < 500 mil hab., > 500 mil hab.), comunidad (o ciudad) autónoma (19 variables categóricas correspondientes a las 17 CCAA y las 2 ciudades autónomas en España). Fuente. Elaboración propia con datos de la EESE-2014.

de niños, mientras que aumenta en personas de entre 36 y 65 años (frente a personas de entre 15 y 35 años), en divorciados (frente a solteros), en la población con conductas menos saludables, y en personas con mayor IMC o con alguna enfermedad o problema de salud mental.

Finalmente, se analizan los resultados relacionados con la *probabilidad de encontrar población fumadora a diario de más de 20 cigarrillos (frente a fumadora a diario de 20 o menos cigarrillos y fumadores ocasionales)*, que se muestran en el panel derecho de la Tabla 3. En relación con las variables asociadas al *gradiente socioeconómico* y, contrariamente a lo que ocurre para el resto de probabilidades analizadas durante este trabajo, los modelos 3A y 3B no muestran ningún efecto significativo de la clase social, la educación o el seguro de salud. En cuanto a la actividad principal (modelo 3B), sin embargo, frente a la situación de empresario sin asalariados o trabajador independiente, esta probabilidad disminuye para jubilados o prejubilados (OR = 0,44) y trabajadores con contrato indefinido (OR = 0,57).

En cuanto a las *variables independientes de control*, los modelos 3A y 3B muestran cómo esta probabilidad se reduce en mujeres y aumenta en personas de entre 36 y 65 años (frente a personas de entre 15 y 35 años), en la población con peores hábitos, y en personas con mayor IMC o con alguna enfermedad o problema de salud mental.

Discusión

Para abordar las desigualdades en la prevalencia del tabaquismo, las intervenciones y las políticas socio-sanitarias deben estar dirigidas a grupos con un mayor riesgo de prevalencia, siendo la identificación de estos grupos de riesgo el principal objetivo de este trabajo.

Los resultados obtenidos confirman la relación entre el *gradiente socioeconómico* tanto con la prevalencia como con el nivel de consumo en España, lo que es coherente con las predicciones del modelo epidemiológico de López et al. (1994) para la difusión de la epidemia en los grupos más desfavorecidos y con la propia literatura académica internacional que documenta esta asociación (Schaap et al., 2008; White et al., 2016). Estos resultados son robustos a su identificación bien mediante las variables capturando las clases sociales, o bien a través del nivel educativo y las variables económico-laborales.

Más concretamente, en relación con la clase social, se observa cómo tanto la prevalencia como el nivel de consumo de cigarrillos aumenta en los grupos de inferior clase social. En este sentido, la clase social (basada en la ocupación) puede indicar diferencias entre los trabajadores en el entorno laboral y las relaciones sociales en el trabajo, que pueden generar importantes diferencias en relación con el tabaquismo debido a la heterogeneidad existente dentro de cada grupo en cuanto a actitudes,

normas sociales y apoyo social (Sorensen, Barbeau, Hunt y Emmons, 2004).

En cuanto al nivel educativo, se observa en concreto cómo la educación universitaria no solo está asociada con una menor prevalencia en el consumo sino, dentro de la población de fumadores, con un menor nivel de consumo. En relación con este resultado, también se observa cómo la actividad principal de estudiante está asociada con una menor prevalencia y el consumo, lo que sugiere la importancia de los procesos educativos formales en la lucha contra esta epidemia. No en vano, el nivel educativo es el factor vinculado al gradiente socioeconómico más utilizado en el conjunto de trabajos que analizan la asociación entre situación socioeconómica y tabaquismo (Schaap et al., 2008). En la práctica, las personas con más educación obtienen mejores resultados en casi todas las dimensiones de la salud, adoptan comportamientos más saludables y viven más tiempo (Maralani, 2014).

También resulta interesante el resultado asociado a aquellos participantes en situación de desempleo, que presentan una elevada prevalencia combinada con niveles de consumo más reducidos. Esta dualidad parece indicativa de un doble efecto. *De un lado*, la situación de desempleo no solo podría considerarse un suceso generador de estrés, lo que está asociado con la recaída en el hábito tabáquico (McKee, Maciejewski, Falba y Mazure, 2003), sino que ubica al individuo dentro de un colectivo más desfavorecido y vulnerable, en el que la presencia del tabaquismo es mayor (Falba, Teng, Sindelar y Gallo, 2005; Okechukwu, Bacic, Cheng y Catalano, 2012). Esta mayor prevalencia observada en el grupo de desempleados es coherente con lo observado para aquellos participantes que tienen como única modalidad de seguro médico la sanidad pública (y, por tanto, una peor situación económica), cuya prevalencia también es mayor. En este sentido, existe evidencia que asocia menores niveles de ingresos por trabajo a la población de fumadores (Levine, Gustafson y Velenchik, 1997). *Del otro*, la menor capacidad adquisitiva de estos grupos puede hacer que las personas simplemente reduzcan su nivel de consumo (Falba et al., 2005). En el caso de los desempleados en España, en concreto, coexisten no solo las propias dificultades financieras asociadas con la falta de empleo, sino también los efectos de la crisis de 2008 y el elevado precio de los cigarrillos.

Esta situación permite desarrollar algunos razonamientos interesantes. En primer lugar, parece urgente la necesidad de incorporar al colectivo de desempleados en planes específicos de prevención y abandono del hábito. En segundo lugar, las políticas de empleo desarrolladas por los distintos servicios públicos no solo generan un efecto directo en términos de la reducción del desempleo sino que podrían tener un importante efecto indirecto en la lucha contra el tabaquismo. En tercer lugar, las subidas

impositivas a los productos del tabaco parecen generar mayores disminuciones en los niveles de consumo de los colectivos de menor renta, esto es, aquellos que muestran una mayor prevalencia, lo que sugiere la conveniencia de estas medidas. En otras palabras, se observa una mayor elasticidad precio de la demanda de cigarrillos en los grupos socioeconómicos más vulnerables, lo que es coherente con la evidencia existente para otros países (Colman y Remler, 2008; Nargis, Fong, Chaloupka y Li, 2014). En ese sentido, sin embargo, las últimas subidas impositivas han hecho que España deje de ser un país de tránsito del mercado ilegal a un mercado de destino, sobre todo en regiones como Andalucía y Extremadura donde el nivel de desempleo es precisamente mayor (Calderoni, Angelini, Mancuso y Rotondi, 2014). Por tanto, estas subidas de impuestos deben venir acompañadas de una mayor presión contra la evasión fiscal y el contrabando que evite que se produzca un efecto sustitución en el consumo de productos legales hacia productos ilícitos.

Al poner el foco en la población trabajadora, se observan diversos sectores donde la prevalencia en el hábito es más reducida, algunos de ellos asociados a mayores niveles educativos como el sector educativo, el de actividades profesionales, científicas y técnicas, el de administración pública y defensa o el de actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento. Lo contrario se observa, sin embargo, en otros sectores como la hostelería, la construcción o el transporte y almacenamiento. Estos resultados son coherentes con la evidencia disponible en la literatura internacional sobre una mayor prevalencia y nivel de consumo de tabaco en los trabajadores manuales (o de cuello azul) frente a los trabajadores de oficina (o de cuello blanco) (Okechukwu et al., 2012). Se deriva por tanto la necesidad de extremar la vigilancia en los trabajadores de sectores concretos, diseñando para ellos programas más sistemáticos de control del tabaquismo. En este sentido, el propio lugar de trabajo se ha revelado como un contexto efectivo para intervenciones de control del hábito en trabajadores manuales (Cahill y Lancaster, 2014). Sin embargo, la propia naturaleza de muchos trabajos manuales hace que los trabajadores cambien de empleador con frecuencia, lo que dificulta llegar a ellos a través de estos programas (Okechukwu et al., 2012). Además, son precisamente estos sectores los más sensibles a las fluctuaciones económicas lo que lleva a sus trabajadores a alternar de forma recurrente situaciones de empleo y desempleo (tal y como puede observarse en la actual crisis debida al COVID-19, especialmente en el sector de la hostelería). Esta alternancia coloca a estos trabajadores en una situación de doble vulnerabilidad en términos de su hábito tabáquico. De un lado, la existencia de una mayor prevalencia y nivel de consumo en situaciones de pérdida de empleo (Montgomery, Cook, Bartley y Wadsworth, 1998)

y, del otro, la existencia de un mayor nivel de consumo en situaciones económicas recesivas (Okechukwu et al., 2012).

Estos resultados en su conjunto no solo permiten identificar de forma más precisa los grupos de riesgo en la lucha contra el tabaquismo en España, sino que ponen de manifiesto la necesidad de recopilar más evidencias que favorezcan un mejor tratamiento de la dependencia en poblaciones especiales, como son los colectivos con menor nivel socioeconómico (Fagan et al., 2004).

Este estudio también incluye en el análisis otras variables de control que guardan relación con el tabaquismo, tales como *características sociodemográficas, hábitos de vida saludables y estado de salud*. Del análisis de los resultados obtenidos en relación con estas variables también se desprenden algunos razonamientos de interés.

En *primer lugar*, este trabajo pone de manifiesto algunos factores demográficos que caracterizan al consumidor de cigarrillos en España. En concreto, los varones, las personas de entre 36 y 50 años, las personas divorciadas, y las personas cuyos hijos no viven en el hogar presentan tanto una mayor prevalencia como intensidad en el consumo de cigarrillos. En este sentido, si bien los resultados asociados al sexo y edad del fumador son muy habituales en los estudios epidemiológicos (Pinilla y Abásolo, 2017; Leal-López, Sánchez-Queija y Moreno, 2019; Rodríguez-Muñoz, Carmona-Torres, Hidalgo-Lopezosa, Cobo-Cuenca y Rodríguez-Borrego, 2019), la evidencia obtenida en relación con el estado civil y el número de hijos en el hogar es más novedosa y podría ser de interés de cara a un mejor diseño de programas de control de tabaco para colectivos específicos. En particular, estos resultados sugieren una relación con el conjunto de trabajos que identifican una asociación positiva entre el hábito tabáquico y factores como la soledad y el afecto negativo (véase Dyal y Valente, 2015, para una revisión).

En *segundo lugar*, se observa una asociación robusta entre los *hábitos de vida saludables* y la menor prevalencia e intensidad en el consumo de cigarrillos, lo que es coherente con la literatura académica existente, si bien dentro de esta última predominan los trabajos focalizados en subgrupos concretos de población como adolescentes (Rodríguez-García, López Villalba, López-Miñarro y García-Cantó, 2013), grupos marginales (Watanabe et al., 2013) o mujeres embarazadas (Ino, Shibuya, Saito e Inaba, 2011). Por tanto, los resultados presentados en este trabajo contribuyen a esta literatura mostrando la existencia de esta asociación virtuosa 'hábitos de vida saludable - menor hábito tabáquico' para el total de la población, lo cual es más infrecuente en los trabajos académicos (el trabajo de Agudo et al., 2004 es una excepción). Expresado en forma compacta, la práctica habitual de ejercicio físico, una correcta alimentación y nutrición y el consumo responsable de alcohol no solo son conductas altamente recomendables por sus enormes beneficios físicos y psíquicos (Woodcock,

Franco, Orsini y Roberts, 2011), sino que su promoción se revela como un aliado indispensable en el diseño de planes contra la epidemia tabáquica por parte de las autoridades sanitarias.

En *tercer lugar*, este análisis presenta otras evidencias valiosas de cara a su contribución al diseño de programas de control de tabaco para colectivos específicos como las que relacionan el consumo de cigarrillos y el estado de salud, capturado este a través del IMC y el estado de salud mental. Respecto al IMC, los resultados de este trabajo muestran cómo los fumadores presentan valores del índice inferiores a los que presentan los no fumadores. Sin embargo, los resultados también muestran cómo a medida que aumenta el nivel de consumo, también aumenta el valor del índice. En este sentido, ambas asociaciones son coherentes con la evidencia disponible (Chiolero, Faeh, Paccaud y Cornuz, 2008). En concreto, la reducción de apetito y el mayor gasto de energía asociado a la nicotina parece explicar la asociación negativa entre la prevalencia en el consumo y el valor del índice. Por su parte, los mayores niveles de consumo parecen estar asociados con un conjunto de factores de riesgo que coexisten (vida sedentaria, alimentación desordenada y exceso en el consumo de alcohol), y que podrían explicar el aumento de peso. Poniendo el foco en la salud mental, este trabajo presenta evidencias que muestran una relación positiva entre el consumo de cigarrillos y tener alguna enfermedad o problema de salud mental, lo que es coherente con los resultados existentes en la literatura epidemiológica, que relacionan el consumo de tabaco y problemas como depresión o ansiedad (Mykletun, Overland, Aarø, Liabø y Stewart, 2008).

Este trabajo no está exento de limitaciones, siendo los datos de sección cruzada disponibles en la EESE-2014 probablemente la más importante. Así, el hecho de que la información disponible haga referencia a un único periodo no permite establecer relaciones causa efecto, sino tan solo asociaciones estadísticas. En otras palabras, no es posible, a la luz de esta evidencia, realizar afirmaciones del tipo, un fumador lo es por su situación laboral, económica, familiar o simplemente por su estilo de vida. Además, los datos de este estudio no permiten distinguir el cigarrillo habitual de la picadura de liar, que sería interesante per se, ni incorporar otros productos del tabaco como puros o pipas, por el reducido número de observaciones en la muestra, o pipas de agua o cigarrillos electrónicos, por la exclusión de estos productos del cuestionario. Por su parte, la exploración de posibles efectos conjuntos entre las distintas variables asociadas al gradiente socioeconómico también ha quedado fuera de los límites del presente trabajo por brevedad y foco. Otras extensiones naturales de este estudio sería el uso de los datos de EESE-2019 (todavía no disponibles a fecha de escritura), lo que permitiría conocer cómo ha evolucionado el hábito tabáquico en

España en el último quinquenio, o la ampliación del marco de referencia a otros países también participantes en la Encuesta Europea de Salud, lo que permitiría la perspectiva comparada con los países del entorno socioeconómico.

Reconocimientos

Este estudio forma parte de la tesis doctoral de Juan Manuel Martín Álvarez, que se elaboró bajo la dirección de José María Millán y Antonio Golpe. Queremos expresar nuestra gratitud a Fernando Millán (Universidad de Sevilla) y a los evaluadores anónimos por sus comentarios y sugerencias. Este trabajo se ha beneficiado de la ayuda financiera recibida de la Junta de Andalucía a través del Grupo de Investigación SEJ-487 (Spanish Entrepreneurship Research Group [SERG]), de la Universidad de Huelva a través de la Estrategia de Política de Investigación y Transferencia (EPIT), de la Universidad Internacional de La Rioja a través de las ayudas a la publicación del Vicerrectorado de Investigación, y de la Universidad de Antioquia a través del Grupo de Microeconomía Aplicada de la Facultad de Ciencias Económicas.

Conflicto de intereses

Los autores del presente estudio declaran que no poseen conflicto de intereses.

Referencias

- Agudo, A., Pera, G., Rodríguez, M., Quirós, J. R., Navarro, C., Martínez, C.,... González, C. A. (2004). Changes in smoking habits in adults: Results from a prospective study in Spain. *Annals of Epidemiology*, 14, 235-243. doi:10.1016/s1047-2797(03)00245-x.
- Almeida, A., Golpe, A. A., Iglesias, J. y Martín-Álvarez, J. M. (2021). The price elasticity of cigarettes: New evidence from Spanish regions, 2002-2016. *Nicotine & Tobacco Research*, 23, 48-56. doi:10.1093/ntr/ntaa131.
- Calderoni, F., Angelini, M., Mancuso, M. y Rotondi, M. (2014). Informe sobre comercio ilícito de productos del tabaco N° 7 - España. Transcrime - Joint Research Centre on Transnational Crime. Trento: Università degli Studi di Trento. Recuperado de <http://www.transcrime.it/wp-content/uploads/2014/10/Factbook-Spain-Esp.pdf>.
- Cahill, K. y Lancaster, T. (2014). Workplace interventions for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, CD003440. doi:10.1002/14651858.CD003440.pub4.
- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F. y Cornuz, J. (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87, 801-809. doi:10.1093/ajcn/87.4.801.

- Colman, G. J. y Remler, D. K. (2008). Vertical equity consequences of very high cigarette tax increases: If the poor are the ones smoking, how could cigarette tax increases be progressive?. *Journal of Policy Analysis and Management*, 27, 376-400. doi:10.1002/pam.20329.
- Dyal, S. R. y Valente, T. W. (2015). A systematic review of loneliness and smoking: Small effects, big implications. *Substance Use & Misuse*, 50, 1697-1716. doi:10.3109/10826084.2015.1027933.
- European Commission (2012). Special Eurobarometer 385. *Attitudes of Europeans towards tobacco*. Bruselas: E. C., Directorate-General Health and Consumers. Recuperado de https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf.
- European Commission (2014). Special Eurobarometer 429. *Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes*. Bruselas: E. C., Directorate-General for Health and Food safety. Recuperado de https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_429_en.pdf.
- European Commission (2017). Special Eurobarometer 458. *Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes*. Bruselas: E. C., Directorate-General for Health and Food safety. Recuperado de <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/ResultDoc/download/DocumentKy/79002>.
- Fagan, P., King, G., Lawrence, D., Sallie, A. P., Robinson, R. G., Banks, D.,... Grana, R. (2004). Eliminating tobacco-related health disparities: Directions for future research. *American Journal of Public Health*, 94, 211-217. doi:10.2105/AJPH.94.2.211.
- Falba, T., Teng, H. M., Sindelar, J. L. y Gallo, W. T. (2005). The effect of involuntary job loss on smoking intensity and relapse. *Addiction*, 100, 1330-1339. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01150.x.
- Ino, T., Shibuya, T., Saito, K. e Inaba, Y. (2011). Relationship between body mass index of offspring and maternal smoking during pregnancy. *International Journal of Obesity*, 36, 554-558. doi:10.1038/ijo.2011.255.
- Leal-López, E., Sánchez-Queija, I. y Moreno, C. (2019). Trends in tobacco use among adolescents in Spain (2002-2018). *Adicciones*, 31, 289-297. doi:10.20882/adicciones.1111.
- Levine, P. B., Gustafson T. A. y Velenchik, A. D. (1997). More bad news for smokers? The effects of cigarette smoking on wages. *Industrial and Labor Relations Review*, 50, 493-509. doi:10.1177/001979399705000307.
- López, A. D., Collishaw, N. E. y Piha, T. (1994). A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control*, 3, 242-247.
- López-Nicolás, Á., Cobacho, M. B. y Fernández, E. (2013). The Spanish tobacco tax loopholes and their consequences. *Tobacco Control*, 22, e21-e24. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050344.
- Macintyre, S. (1997). The black report and beyond what are the issues? *Social Science & Medicine*, 44, 723-745. doi:10.1016/S0277-9536(96)00183-9.
- Maralani, V. (2014). Understanding the links between education and smoking. *Social Science Research*, 48, 20-34. doi:10.1016/j.ssresearch.2014.05.007.
- Martín-Álvarez, J. M., Golpe, A. A., Iglesias, J. e Ingelmo, R. (2020). Price and income elasticities of demand for cigarette consumption: What is the association of price and economic activity with cigarette consumption in Spain from 1957 to 2016? *Public Health*, 185, 275-282. doi:10.1016/j.puhe.2020.05.059.
- McKee, S. A., Maciejewski, P. K., Falba, T. y Mazure, C. M. (2003). Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. *Addiction*, 98, 847-855. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00408.x.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Instituto Nacional de Estadística. (2015). *Encuesta Europea de Salud en España EESE-2014*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de <http://www.ine.es>.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Instituto Nacional de Estadística. (2018). *Encuesta Nacional de Salud. España ENSE-2017*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de <http://www.ine.es>.
- Montgomery, S. M., Cook, D. G., Bartley, M. y Wadsworth, M. E. J. (1998). Unemployment, cigarette smoking, alcohol consumption and body weight in young British men. *European Journal of Public Health*, 8, 21-27. doi:10.1093/eurpub/8.1.21.
- Mykletun, A., Overland, S., Aarø, L. E., Liabø, H. -M. y Stewart, R. (2008). Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The HUNT study. *European Psychiatry*, 23, 77-84. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.10.005.
- Nargis, N., Fong, G.T., Chaloupka, F.J. y Li, Q. (2014). The choice of discount brand cigarettes: A comparative analysis of International Tobacco Control Surveys in Canada and the USA (2002-2005). *Tobacco Control*, 23 (Supl. 1), i86-i96. doi:10.1136/tobaccocontrol-2012-050851.
- Okechukwu, C., Bacic, J., Cheng, K. W. y Catalano, R. (2012). Smoking among construction workers: The non-linear influence of the economy, cigarette prices, and antismoking sentiment. *Social Science & Medicine*, 75, 1379-1386. doi:10.1016/j.socscimed.2012.05.035.
- Pinilla, J. y Abásolo, I. (2017). The effect of policies regulating tobacco consumption on smoking initiation and cessation in Spain: Is it equal across socioeconomic groups?. *Tobacco Induced Diseases*, 15, 8. doi:10.1186/s12971-016-0109-4.

- Rodríguez-García, P. L., López Villalba, F. J., López-Miñarro, P. A. y García-Cantó, E. (2013). Práctica de ejercicio físico y su relación con el consumo de tabaco en adolescentes. Diferencias entre géneros. *Adicciones*, 25, 29-36. doi:10.20882/adicciones.25.1.
- Rodríguez-Muñoz, P.M., Carmona-Torres, J.M., Hidalgo-Lopezosa, P., Cobo-Cuenca, A.I. y Rodríguez-Borrego, M.A. (2019). Evolution of alcohol and tobacco consumption in young people in Spain, after the law 42/2010 against smoking: 2011-2014. *Adicciones*, 31, 274-283. doi:10.20882/adicciones.1035.
- Sarkar, B. K., Shahab, L., Arora, M., Ahluwalia, J. S., Reddy, K. S. y West, R. (2017). The social gradient in tobacco use does not generalize to low-income urban communities in India: Findings from a census survey. *Nicotine & Tobacco Research*, 19, 1516-1520. doi:10.1093/ntr/ntw214.
- Schaap, M. M., Van Agt, H. y Kunst, A. (2008). Identification of socioeconomic groups at increased risk for smoking in European countries: Looking beyond educational level. *Nicotine & Tobacco Research*, 10, 359-369. doi:10.1080/14622200701825098.
- Sorensen, G., Barbeau, E. M., Hunt, M. K. y Emmons, K. (2004). Reducing social disparities in tobacco use: A social-contextual model for reducing tobacco use among blue-collar workers. *American Journal of Public Health*, 94, 230-239. doi:10.2105/AJPH.94.2.230.
- Stringhini, S., Sabia, S., Shipley, M., Brunner, E., Nabi, H., Kivimaki, M. y Singh-Manoux, A. (2010). Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*, 303, 1159-1166. doi:10.1001/jama.2010.297.
- Watanabe, I., Shigeta, M., Inoue, K., Matsui, D., Ozaki, E., Kuriyama, N.,... Watanabe, Y. (2013). Personal factors associated with smoking among marginalized and disadvantaged youth in Japan. *International Journal of Behavioral Medicine*, 20, 504-513. doi:10.1007/s12529-012-9268-8.
- White, T. J., Redner, R., Bunn, J. Y. y Higgins, S. T. (2016). Do socioeconomic risk factors for cigarette smoking extend to smokeless tobacco use? *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 869-873. doi:10.1093/ntr/ntv199.
- Woodcock, J., Franco, O. H., Orsini, N. y Roberts, I. (2011). Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 40, 121-138. doi:10.1093/ije/dyq104.

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno del espectro esquizofrénico y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use

BELÉN ARRANZ^{1*}, MARINA GARRIGA^{1**}, MIQUEL BERNARDO^{**}, ANA GONZÁLEZ-PINTO^{***}, MANUEL ARROJO^{****}, MARTA TORRENS^{*****}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{*****}, FRANCINA FONSECA^{*****}, PILAR A. SÁIZ^{*****}, GERARDO FLÓREZ^{*****}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{**}, IÑAKI ZORRILLA^{***}, RUTH CUNILL^{*}, XAVI CASTELLS^{*****}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, LUIS SAN^{*}.

¹ Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM. Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

** Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

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

**** Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

***** Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

***** Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense. CIBERSAM, Ourense, España.

***** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas. Universitat de Girona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos, Facultad de Psicología. Univ. de Santiago de Compostela, España.

Resumen

Aunque el correcto diagnóstico y manejo de los pacientes con esquizofrenia y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias (TUS) determinaría una disminución de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes, el desarrollo de estrategias terapéuticas eficientes es todavía una asignatura pendiente. Presentamos recomendaciones sobre el manejo farmacológico y psicológico de estos pacientes siguiendo la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados). Realizamos una evaluación de la calidad de los estudios y un resumen de la evidencia para cada pregunta siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE («Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation»). Nuestros resultados sugieren: 1) En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis, no es posible recomendar un fármaco antipsicótico sobre otro (entre olanzapina, risperidona o haloperidol) para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas

Abstract

Although correct diagnosis and management of patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder (SUD) would determine a decrease in morbidity and mortality in these patients, development of efficient therapeutic strategies is still pending. We present recommendations on the pharmacological and psychological management of these patients following the 'PICO' structure (Patient-Intervention-Comparison-Outcomes). Evaluation of the quality of studies and summary of the evidence for each question was performed following the recommendations of the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) working group. Our results suggest: 1) In patients with schizophrenia and cannabis use disorder, it is not possible to recommend one antipsychotic drug over another (between olanzapine, risperidone or haloperidol) for improving psychotic symptoms, reducing cannabis use, or improving pragmatic variables (weak recommendation). Clozapine cannot be recommended to reduce cannabis use (weak

Recibido: Marzo 2020; Aceptado: Noviembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Miguel Bernardo MD, PhD. Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Villarroel 170, 08036, Barcelona, España.

(recomendación débil). No se puede recomendar la clozapina para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil). 2) En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cocaína, recomendamos haloperidol sobre olanzapina para reducir el craving (recomendación moderada) y olanzapina sobre haloperidol para mejorar los efectos secundarios motores en estos pacientes (recomendación moderada). 3) En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol, mientras que se recomienda naltrexona para reducir el consumo de alcohol (en términos de reducción del craving de alcohol) (recomendación débil), no hay evidencia suficiente para hacer ninguna recomendación sobre el uso de acamprosato como adyuvante (recomendación débil). 4) En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de nicotina, se recomiendan bupropión y vareniclina adyuvantes para reducir el consumo y la abstinencia de nicotina (recomendación fuerte/moderada). 5) En pacientes con esquizofrenia y trastorno por policonsumo, se recomiendan antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera generación y olanzapina sobre otros antipsicóticos de segunda generación para mejorar los síntomas psicóticos (recomendación moderada/débil).

Palabras clave: Esquizofrenia; consumo de sustancias; comórbido; patología dual; antipsicótico; cannabis; cocaína; alcohol; nicotina.

recommendation). 2) In patients with schizophrenia and cocaine use disorder we recommend haloperidol over olanzapine to reduce craving (moderate recommendation), and olanzapine over haloperidol to improve motor side effects in these patients (moderate recommendation). 3) In patients with schizophrenia and alcohol use disorder while naltrexone is recommended to reduce alcohol use (in terms of reducing alcohol craving) (weak recommendation), there is insufficient evidence to make any recommendation on the use of adjuvant acamprosate (weak recommendation). 4) In patients with schizophrenia and nicotine use disorder, adjuvant bupropion and varenicline are recommended for reducing nicotine use and nicotine abstinence (strong/moderate recommendation). 5) In patients with schizophrenia and polydrug use disorder, second-generation over first-generation antipsychotic drugs and olanzapine over other second-generation antipsychotics are recommended to improve psychotic symptoms (moderate/weak recommendation).

Keywords: Schizophrenia; substance use; comorbid; dual pathology; antipsychotic; cannabis; cocaine; alcohol; nicotine.

El diagnóstico y tratamiento de las patologías duales, la coexistencia de un trastorno por uso de sustancias (TUS) en pacientes con enfermedad mental, plantea varios desafíos para los profesionales de la salud mental y los servicios de salud (Nielsen, Toftdahl, Nordentoft y Hjorthøj, 2017). En general, más del 25% de los pacientes en tratamiento en servicios de salud mental experimentan un TUS y casi el 70% de los pacientes en tratamiento en centros de adicción experimentan una enfermedad mental en algún momento de sus vidas (Hunt, Large, Cleary, Lai y Saunders, 2018).

Numerosos estudios han demostrado que el TUS es más frecuente en pacientes con esquizofrenia que en la población general (Addy, Radhakrishnan, Cortes y D'Souza, 2012; Fonseca-Pedrero, Lucas-Molina, Pérez-Albéniz, Inchausti y Ortuño-Sierra, 2020; Matali et al., 2016). La prevalencia general de TUS en personas con esquizofrenia es aproximadamente del 50% (Regier et al., 1990; Thornton et al., 2012). La nicotina, el alcohol y el cannabis son las drogas más consumidas por los pacientes con esquizofrenia, seguidas de las anfetaminas en Australia y la cocaína en EE.UU. (García, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019; Green, Noordsy, Brunette y O'Keefe, 2008). En un subanálisis del estudio CATIE («Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness Project Schizophrenia Trial»), los porcentajes de consumo de sustancias para pacientes con esquizofrenia y un TUS comórbido fueron 87% para alcohol, 44% para cannabis y

36% para cocaína (el consumo de nicotina no se contabilizó) (Swartz et al., 2008). El policonsumo es muy común; por ejemplo, los consumidores de cannabis también consumen nicotina y/o alcohol (Kavanagh, Mcgrath, Saunders, Dore y Clark, 2002) y se ha demostrado que el alcohol y el cannabis aumentan los efectos de la nicotina (Mueser y Gingerich, 2013). El uso de drogas de abuso en pacientes con esquizofrenia se asocia a un mayor riesgo de accidentes, conductas violentas, conductas autolesivas, peor pronóstico de psicosis, tasas más altas de hospitalización y uso de servicios psiquiátricos de emergencia, aumento de síntomas depresivos, conducta suicida, impulsividad, criminalidad y desempleo (Large, Mullin, Gupta, Harris y Nielsen, 2014; Heiberg et al., 2018). Además, las drogas de abuso pueden interactuar con los fármacos antipsicóticos, así afectando el perfil de efectos secundarios y la adherencia a la medicación (Margoless, Malchy, Negrete, Tempier y Gill, 2004).

Los pacientes con esquizofrenia y coexistencia de un TUS no suelen incluirse en los algoritmos tradicionales de tratamiento, aunque los árboles diferenciales de decisiones terapéuticas están disponibles para el consumo de drogas de abuso y esquizofrenia (Hasan et al., 2012, 2015). Además, los pacientes con esquizofrenia y un TUS comórbido suelen ser excluidos de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de diferentes fármacos psicoactivos, por temor a posibles interacciones entre las sustancias de abuso y el fármaco experimental, así como por la alta tasa de incumplimiento y

abandono del tratamiento de esta población (Wobrock y Soyka, 2008).

Aunque el correcto diagnóstico y manejo de los pacientes con esquizofrenia con un TUS comórbido determinaría una disminución de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes, el desarrollo de estrategias terapéuticas eficientes aún es una asignatura pendiente (Addy et al., 2012). Con el desarrollo en las últimas dos décadas de enfoques de manejo integrados y planes de tratamiento individualizados (Crockford y Addington, 2017), la demanda de regímenes de tratamiento multidisciplinarios está aumentando, donde las intervenciones farmacológicas y psicológicas para el uso de sustancias y esquizofrenia se integran simultáneamente (Murthy, Mahadevan y Chand, 2019). Además, se recomienda un tratamiento combinado temprano tanto del TUS como de la esquizofrenia en pacientes con síntomas moderados o graves que afectan su funcionalidad (Hasan et al., 2012). Respecto a la duración del tratamiento, no hay evidencia que sugiera la necesidad de modificar los horarios temporales propuestos en los diferentes algoritmos terapéuticos para cada condición por separado (Hasan et al., 2015). La cuidadosa selección del tratamiento farmacológico que evalúe la eficacia, la seguridad, las posibles interacciones farmacológicas y los problemas relacionados con la adherencia es crucial en pacientes con una patología dual.

Hasta la actualidad, las revisiones y los metanálisis sistemáticos han informado los resultados de las intervenciones en pacientes con un TUS concurrente y un trastorno del espectro esquizofrénico (Baker, Thornton, Hiles, Hides y Lubman, 2012; Crockford y Addington, 2017; Hunt, Siegfried, Morley, Sitharthan y Cleary, 2013; Kishi y Iwata, 2015; Krause et al., 2019; Pearsall, Smith y Geddes, 2019; Temmingh, Williams, Siegfried y Stein, 2018; Wilson y Bhattacharyya, 2016). Que sepamos, sin embargo, no existe una guía de práctica clínica con recomendaciones claras sobre el manejo farmacológico y psicológico de estos pacientes. Por tanto, el objetivo de esta *Guía de Práctica Clínica* es proporcionar a los profesionales sanitarios (psiquiatras, profesionales del campo de la patología dual, psicólogos y médicos de atención primaria) implicados en la atención de pacientes con patología dual unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia científica para ayudar en el proceso de toma de decisiones en su práctica clínica. La guía también puede estar dirigida a otros profesionales en el campo de los TUS y a los pacientes y sus familias.

Métodos

Creación del grupo de trabajo

El grupo de trabajo multidisciplinar de elaboración de guías incluyó especialistas en psiquiatría, psicología y farmacología, con una amplia experiencia en el manejo de pacientes con diagnóstico dual. Se realizaron reuniones

bimensuales entre mayo 2017 y mayo 2019 con el fin de manejar y analizar de forma independiente la evidencia recopilada de la literatura.

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados) (Guyatt et al., 2011) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con una enfermedad mental grave y un TUS?». La población objetivo de esta guía de práctica clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con un trastorno del espectro esquizofrénico y un TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). No se incluyó el trastorno por consumo de opioides porque no se encontraron revisiones sistemáticas con o sin metanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

El protocolo de estudio escrito se registró en la base de datos PROSPERO (CRD 42014013996).

Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

(((((“Schizophrenia”[Mesh] OR schizophrenia OR “Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features”[Mesh])) AND (“Trifluoperazine”[Mesh] OR “Haloperidol”[Mesh] OR “Flupenthixol”[Mesh] OR “Perphenazine”[Mesh] OR “Chlorpromazine”[Mesh] OR “Methotrimeprazine”[Mesh] OR “levomepromazine maleate”[Supplementary Concept] OR first generation antipsychotic*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Schizophrenia”[Mesh] OR “Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features”[Mesh])) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh]

OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Risperidone”[Mesh] OR risperidone OR “olanzapine” [Supplementary Concept] OR “olanzapine fluoxetine combination” [Supplementary Concept] OR olanzapine OR “ziprasidone” [Supplementary Concept] OR ziprasidone OR “quetiapine” [Supplementary Concept] OR quetiapine OR “paliperidone palmitate” [Supplementary Concept] OR paliperidone OR “aripiprazole” [Supplementary Concept] OR aripiprazole OR “Asenapine” [Supplementary Concept] OR asenapine OR “zotepine” [Supplementary Concept] OR zotepine OR “sultopride” [Supplementary Concept] OR “sertindole” [Supplementary Concept] OR sertindole OR second generation antipsychotic*).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Schizophrenia”[Mesh] OR schizophrenia OR “Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features”[Mesh])) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Lithium”[Mesh] OR “Lithium Chloride”[Mesh] OR “Lithium Carbonate”[Mesh] OR lithium OR “Valproic Acid”[Mesh] OR valproate OR “lamotrigine 2-Nglucuronide” [Supplementary Concept] OR lamotrigine OR carbamazepine OR oxcarbazepine OR mood stabilizer*).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Schizophrenia”[Mesh] OR schizophrenia OR “Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features”[Mesh])) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Disulfiram”[Mesh] OR disulfiram OR “Naltrexone”[Mesh] OR naltrexone OR “acamprosate” [Supplementary Concept] OR acamprosate OR “topiramate” [Supplementary Concept] OR topiramate OR “Bupropion”[Mesh] OR bupropion OR nicotine replace-

ment therapy OR “varenicline” [Supplementary Concept] OR varenicline OR “varenicline N-carbamoylglucuronide” [Supplementary Concept]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND (adult[MeSH:noexp] OR aged[MeSH]))).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

Los criterios de inclusión para los estudios publicados eran conformes a la estructura PICO (Guyatt et al., 2011): (a) diseño del estudio: metanálisis, revisión Cochrane, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado doble o simple ciego; (b) población: sujetos con un trastorno relacionado con la esquizofrenia y consumo de cannabis, cocaína, alcohol o nicotina; (c) tratados con antipsicóticos de primera/segunda generación / antipsicóticos atípicos / naltrexona / disulfiram / acamprosato / bupropión / vareniclina; (d) los resultados relacionados con la mejora de los síntomas de la esquizofrenia, y/o los resultados relacionados con el consumo de sustancias (disminución de uso/abstinencia), y/o variables pragmáticas, tales como efectos secundarios.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones

Debido a la escasez de guías farmacológicas para este grupo de tratamiento, no se dispuso de un comparador consistente o de referencia. La evaluación de la calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE («Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation») (www.gradeworkinggroup.org) (Schünemann et al., 2008).

El sistema GRADE asigna grados separados para la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones (Mustafa et al., 2013). La calidad de la evidencia se define como la medida en que «uno puede estar seguro de que una estimación del efecto o asociación puede ser correcta». Esto se basa en la probabilidad de que una investigación más específica no cambie la confianza en la estimación. La fuerza de la recomendación indica «el grado de confianza del evaluador que el cumplimiento de la recomendación hará más bien que mal» (Gopalakrishna, Langendam, Scholten, Bossuyt y Leeftang, 2013). Las recomendaciones polémicas o carentes de evidencia se resolvieron por consenso del grupo de trabajo.

Dada la amplia variación en la metodología de los estudios, los resultados informados y el número limitado de informes de investigación originales centrados en cada antipsicótico, se decidió no realizar un análisis cuantitativo de los datos en forma de metaanálisis y, en cambio, limitar este informe a una síntesis cualitativa de toda la evidencia disponible. Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de

evaluación de calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica. En aras de la claridad, las recomendaciones aquí se dividen por sustancia.

Revisión y evaluación externas

La guía fue revisada externamente por un grupo multidisciplinario e independiente de expertos seleccionados por sus conocimientos de la metodología de preparación de guías de práctica clínica, la patología abordada y el ámbito de aplicación. La versión final fue revisada y aprobada por el grupo de trabajo. La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II («Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation») (Makarski y Brouwers, 2014) (www.agree-collaboration.org), que contiene 23 ítems agrupados en 6 dominios: alcance y propósito, participación de las partes interesadas, rigor de desarrollo, claridad y presentación, apli-

cabilidad e independencia editorial. Los ítems se califican de 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo).

Resultados

Selección de estudios

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo 650 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 36 estudios. La selección definitiva incluyó 24 estudios. No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de

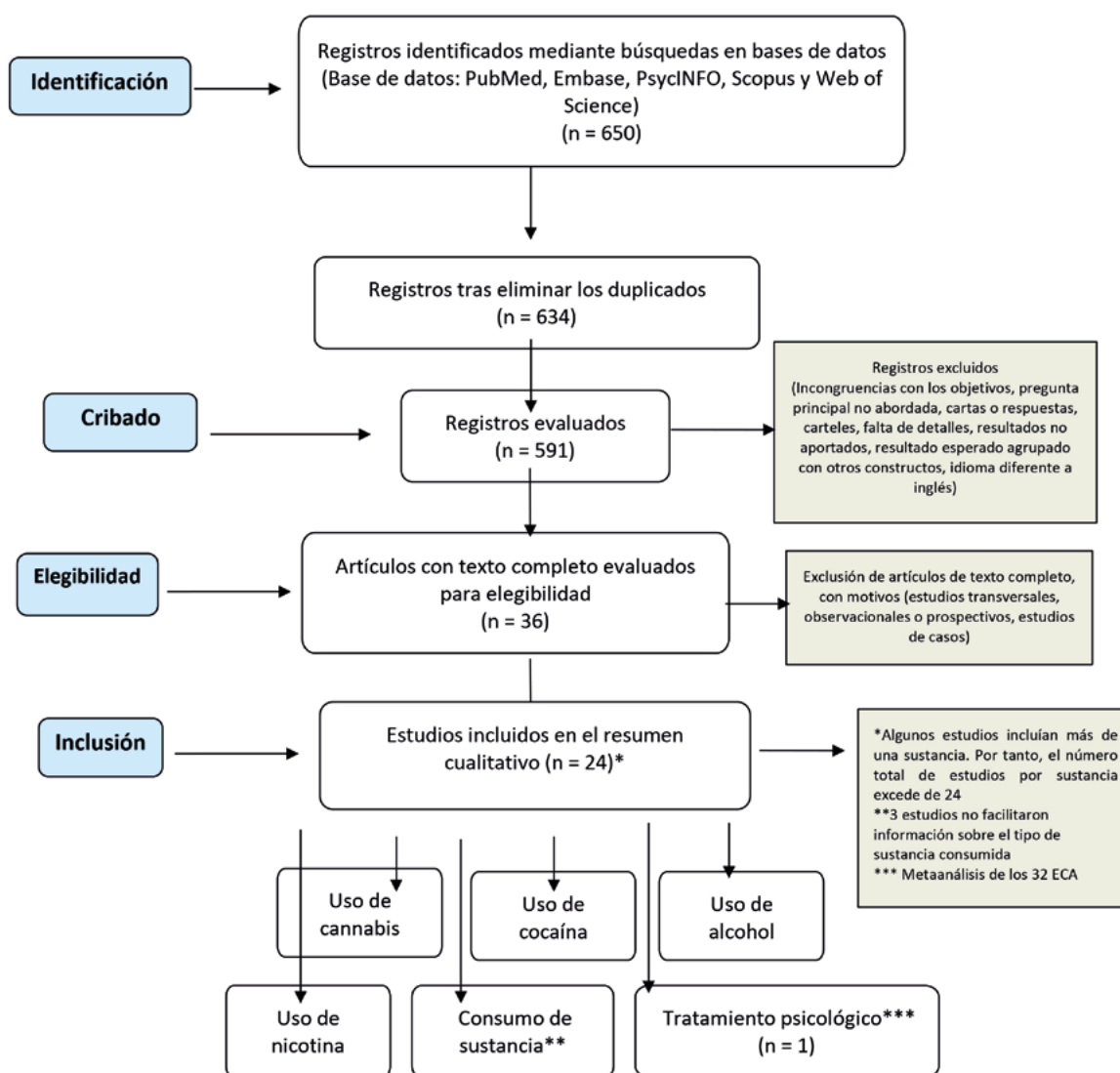


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. Las Tablas 1 a 5 presentan un informe resumido de estos estudios.

cannabis

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de

Tabla 1. Estudios en esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis.

Autor	Diseño	Intervención	Pacientes	Exp(n)/ Comp(n)	Seguimiento	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Akerele 2007	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. OLZ 5-20mg/d 2. RIS 3-9mg/d	Esquizofrenia o TEA + TUS (cocaína, cannabis). SCID.	10/13	14 sem	- HAM-D. PANSS positiva, PANSS negativa. - Test de Orina, Craving. - Efectos secundarios: AIMS, SAS.	Muestra pequeña. Mayoritariamente hombres (89%). Seguimiento corto. Posible sesgo de publicación selectiva. Financiado por Lilly. Abandonos de seguimiento: El 57,1% finalizó el estudio (OLZ n=6; RIS n=10).
Berk 1999	ECA, Doble-Ciego, Hospitalizado	1. OLZ 10mg/d 2. HAL 10mg/d	Psicosis + TUS (cannabis) MINI.	15/15	4 sem	- BPRS, CGI-S, CGI-I. - Funcionamiento: GAF. - Efectos secundarios: SAS, BARS.	Muestra pequeña. Mayoritariamente hombres (93,3%). Seguimiento corto. Periodo de lavado de 1 día. El diagnóstico de psicosis inducida por cannabis es controvertido.
Brunette 2011	ECA, Simple-Ciego, Bi-centrico, Ambulatorio	1. Cambio a CLZ 400-550 mg/d 2. Tratamiento antipsicótico habitual	Esquizofrenia o TEA + TUS (cannabis). DSM-IV.	15/16	12 sem	- BPRS, CGI, SANS. - Test de Orina, unidades de consumo/semana, Escala de abuso de sustancia. - SAS, BARS, AIMS, adherencia al tratamiento.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Periodo de lavado de 1 día. Dosis flexible de CLZ las primeras 4 semanas junto con switch de antipsicótico inicial. Posible sesgo de publicación selectiva.
Green 2004	ECA, Doble-Ciego	1. OLZ 5-20mg/d 2. HAL 2-20mg/d	Primer episodio psicótico (Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniforme) + TUS (cannabis, alcohol). DSM-IV, SCID.	131/131	12 sem	- PANSS, CGI.	Criterio exclusión: dependencia de sustancias en el último mes. Lilly Research Laboratories participó de forma indirecta/directa en el estudio.
Nimwegen 2008	ECA, Doble-Ciego, Multicéntrico, Hospitalizado + Ambulatorio	1. OLZ 5-20mg/d 2. RIS 1,25-5mg/d	Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniform + TUS (cannabis). DSM-IV-TR, SCID.	63/65	6 sem	- OCDUS, DDQ, Cannabis auto-reporte (reuniones por semana). - SWN.	Muestra pequeña. Periodo de seguimiento corto. Solo 41/128 pacientes consumían cannabis al inicio del estudio. 70% de los pacientes completaron el estudio. Eli-Lilly participó de forma indirecta/directa en el estudio.
Sevy 2011	ECA, Simple-Ciego, Hospitalizado	1. OLZ 2,5-20mg/d 2. RIS 1- 6 mg/d	Primer episodio de Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniforme + TUS (cannabis).	28/21	16 sem	- Respuesta al tratamiento, síntomas positivos, CGI. - Test de Orina, Cuestionario de Uso de Sustancias. - Aumento de peso, SAS, BARS.	Muestra pequeña. El 75% de los pacientes del grupo OLZ y el 76% del grupo RIS completaron el estudio. Posible sesgo de publicación selectiva.
Siris 1992	ECA, Doble- Ciego. Hospitalizado+ Ambulatorio	1. IMI 50-200MG/día + trat. habitual 2. Placebo + tratamiento habitual	Esquizofrenia o TEA+ TUS (cannabis) RDC.	14/7	9 sem	- CGI-I, CGI-S, SADS.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. La mayoría de tratamiento habitual fue flufenazina decanoato semanal.

Nota. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression, Impresión Clínica Global; CLZ: Clozapina; DDQ: Drug Desire Questionnaire; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; GAF: Global Assessment Functioning; HAL: Haloperidol; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; IMI: Imipramina; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; OCDUS: Obsessive Compulsive Drug Use Scale; OLZ: Olanzapina; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RIS: Risperidona; SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAS: Simpson Angus Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; SWN: Subjective Well-being under Neuroleptics; Scale; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TUS: Trastorno por Uso de Sustancias.

Pregunta 1 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?*

Tres ensayos controlados aleatorios (ECA) evaluaron el efecto de los antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, olanzapina *vs.* risperidona en uno (Sevy et al., 2011) y olanzapina *vs.* haloperidol en dos ECA (Berk, Brook y Trandafir, 1999; Green et al., 2004). En la comparación de olanzapina y risperidona en pacientes hospitalizados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, no se encontraron diferencias en la mejoría de los síntomas positivos medidos con la escala SADS-C ni en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica (evidencia de muy baja calidad) (Sevy et al., 2011). En los dos ECA que compararon olanzapina y haloperidol en pacientes hospitalizados con un primer episodio psicótico, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, no se encontraron diferencias en el cambio medio de PANSS a la semana 12 ni en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica (evidencia de muy baja calidad) (Green et al., 2004). Se observaron hallazgos similares en el cambio medio de las puntuaciones en la escala BPRS, puntuaciones en la escala CGI-S o puntuaciones en la escala CGI-I (evidencia de baja calidad) (Berk et al., 1999).

En los ECA realizados en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en entornos ambulatorios y de hospitalización, la comparación de olanzapina y risperidona para reducir el consumo de cannabis no mostró diferencias significativas usando diferentes medidas. Estos incluyeron análisis de orina de cannabis (evidencia de muy baja calidad) (Akerle y Levin, 2007); tres cuestionarios de craving (evidencia de calidad moderada) (Van Nimwegen et al., 2008); cuestionario sobre el craving de marihuana (evidencia de muy baja calidad) (Akerle y Levin, 2007); autoinformes (evidencia de calidad moderada) (Van Nimwegen et al., 2008); y cuestionario sobre consumo de sustancias (evidencia de muy baja calidad) (Sevy et al., 2011).

Respecto a las variables pragmáticas, olanzapina y risperidona no mostraron diferencias significativas en la escala SAS de efectos secundarios motores (evidencia de muy baja calidad) (Sevy et al., 2011); el índice de masa corporal (IMC) (evidencia de muy baja calidad) (Sevy et al., 2011); y la escala SWN (calidad de evidencia moderada) (Van Nimwegen et al., 2008).

Recomendaciones

- No es posible recomendar un fármaco antipsicótico sobre otro para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas (recomendación débil).

Pregunta 2 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos adyuvantes para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?*

cas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?

Un ECA evaluó la imipramina adyuvante *vs.* placebo durante 9 semanas en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo tratados con flufenazina (Siris, Bermanzohn, Mason, Rifkin y Alvir, 1992). El tratamiento con imipramina adyuvante se asoció con una disminución media de 0,54 y 0,93 puntos en las escalas CGI-S y CGI-I, respectivamente (evidencia de muy baja calidad). En la escala SADS, los pacientes tratados con imipramina mostraron disminuciones medias de 2,4, 6,9 y 7,1 puntos en los ítems «estado de ánimo», «otros síntomas asociados» y «síntomas endógenos», respectivamente, y un aumento medio de 0,26 puntos en el ítem «alucinaciones» en comparación con placebo, mientras que no se observaron diferencias en «ideación delirante» (evidencia de muy baja calidad). Además, los pacientes tratados con imipramina mostraron una disminución significativa de la puntuación media en la escala HDRS (evidencia de muy baja calidad).

Recomendaciones

- En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis concomitante, se recomienda imipramina adyuvante con el tratamiento antipsicótico actual para mejorar los síntomas afectivos (recomendación débil).

Pregunta 3 de PICO. *¿Es eficaz la administración de clozapina para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis?*

A pesar de la evidencia sobre la eficacia de la clozapina en pacientes con esquizofrenia y uso de sustancias (Arranz, Garriga, García-Rizo y San, 2018; Drake, Xie, McHugo y Green, 2000; Green, Zimmet, Strous y Schildkraut, 1999), solo un ECA ha evaluado el efecto de la clozapina en comparación con el tratamiento habitual para el uso de cannabis en pacientes ambulatorios con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis concomitante (Brunette et al., 2011). En este estudio con un seguimiento semanal durante 12 semanas utilizando medidas de autoinforme, la clozapina no se asoció con una disminución significativa del consumo de cannabis (evidencia de muy baja calidad).

Recomendaciones

- En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis concomitante, no se puede recomendar el uso de clozapina para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil).

Pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cocaína

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios en esquizofrenia y trastorno por uso de cocaína.

Autor	Diseño	Intervención	Pacientes	Exp(n)/ Comp(n)	Seguimiento	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Akerele 2007	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. OLZ 5-20mg/d 2. RIS 3-9mg/d	Esquizofrenia o TEA+ TUS (cocaína, cannabis). SCID.	12/13	14 sem	- Hamilton-D. PANSS positiva, PANSS negativa. - Test de Orina, Craving Puntuaciones. - Efectos secundarios: AIMS, SAS. Cumplimiento.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Mayoritariamente hombres (89%). Posible sesgo de publicación selectiva. No se recogieron datos de consumo de otras sustancias. Financiado por <i>Eli Lilly</i> . Abandono de seguimiento: El 57,1% finalizó el estudio (OLZ n=6; RIS n=10).
Perry 2004	ECA, Doble-Ciego, Hospitalario	1. Mazindol add-on + antipsicótico habitual 2. Placebo + antipsicótico habitual	Esquizofrenia o TEA+ TUS (cocaína). SCID.	11/13	6 sem	- PANSS positiva, PANSS negativa. - Test de Orina, Escala visual analógica de craving, Inventario cuantitativo de Cocaína. - Efectos secundarios: AIMS, escala Webster modificada.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Posible sesgo de publicación selectiva. Antipsicóticos habituales utilizados: 9 pacientes recibieron HAL, 5 flufenacina, 4 PRZ decanoato, 1 HAL decanoato, 1 trifluoperazina, 1 CLZ y 1 RIS.
Sayers 2005	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. OLZ 10mg/d 2. HAL 10mg/d	Esquizofrenia + TUS (cocaína). DSM-IV.	12/12	26 sem	- BPRS, SANS, SAPS. - Test de Orina. Escala visual analógica. - Efectos secundarios: AIMS, BARS, SAS.	De los 170 pacientes inicialmente identificados, solo se incluyeron 24 (muestra pequeña). Alta tasa de abandono.
Smelson 2006	ECA, Doble-Ciego	1. OLZ 10mg/d 2. HAL 10mg/d Las dosis fueron de 5 a un máximo de 20mg/d	Esquizofrenia + TUS (cocaína). DSM-IV.	16/15	6 sem	- PANSS general, PANSS positiva, PANSS negativa. - Test de Orina. VCCQ.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Pacientes con otro Trastornos del Eje I no fueron incluidos. Posible sesgo de enmascaramiento. Número de abandonos: 10 HAL, 8 OLZ.

Nota. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CLZ: Clozapina; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HAL: Haloperidol; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; OLZ: Olanzapina; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RIS: Risperidona; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SAS: Simpson Angus Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TUS: Trastorno por Uso de Sustancias; VCCQ: Voris Cocaine Craving Questionnaire.

Pregunta 4 de PICO. ¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de cocaína o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?

Dos ECA compararon olanzapina vs. haloperidol para mejorar los síntomas psicóticos en pacientes ambulatorios con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Sayers et al., 2005; Smelson et al., 2006). No se hallaron diferencias significativas a las 26 semanas de tratamiento utilizando una mejora del 30% en las escalas BPRS, SAPS o SANS. Tampoco se hallaron diferencias en los síntomas positivos PANSS, síntomas negativos PANSS y la subescala de síntomas generales PANSS (evidencia de baja calidad). Un ECA comparó olanzapina vs. Risperidona (Akerle y Levin, 2007) y no se observaron diferencias entre los grupos en las subescalas PANSS positivo y negativo.

Para el resultado del consumo de cocaína, olanzapina vs. haloperidol mostró resultados similares en dos ECA (Sayers et al., 2005; Smelson et al., 2006) que evaluaron el consumo de cocaína mediante prueba de drogas en orina con resultado positivo (evidencia de baja calidad). No se encontraron diferencias entre ambas drogas utilizando escalas de craving autoadministradas en los ítems de VCCQ

«enfermo tras estímulo», «estado de ánimo tras estímulo» e «intensidad del craving tras estímulo» (Smelson et al., 2006). Sin embargo, la olanzapina se asoció con un mayor craving de cocaína en el ítem «energía después del estímulo» del VCCQ (Smelson et al., 2006) y la puntuación VAS de craving (Sayers et al., 2005) (evidencia de baja calidad). En un ECA que comparó olanzapina vs. risperidona, no se observaron diferencias entre estas dos drogas para reducir el consumo de cocaína (Akerle y Levin, 2007).

En relación a las variables pragmáticas, la olanzapina mostró significativamente menos efectos secundarios motores medidos con la escala AIMS que el haloperidol (Sayers et al., 2005) (evidencia de baja calidad).

Recomendaciones

- Se recomienda la administración de haloperidol sobre olanzapina para reducir el craving en pacientes con esquizofrenia y trastorno comórbido por consumo de cocaína (recomendación moderada).
- Se recomienda la administración de olanzapina sobre haloperidol para mejorar los efectos secundarios motores en pacientes con esquizofrenia y trastorno comórbido por consumo de cocaína (recomendación moderada).

Pregunta 5 de PICO. *¿Es eficaz la administración de agonistas dopaminérgicos adyuvantes para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de cocaína o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína?*

Un ECA evaluó la eficacia del tratamiento adyuvante con mazindol vs. placebo durante 6 semanas en 24 pacientes hospitalizados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Perry et al., 2005). No se observaron diferencias entre los grupos de mazindol y placebo para todos los resultados, incluidos los síntomas positivos y negativos PANSS, el consumo de cocaína y la intensidad del craving medido con las escalas QCI y VAS autoadministrados, respectivamente, y la mejoría de los síntomas extrapiramidales medido con la

escala AIMS o la escala de Webster modificada (evidencia de calidad moderada).

Recomendaciones

- No se puede recomendar el uso de agonistas dopaminérgicos para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de cocaína o el craving de cocaína o mejorar las variables pragmáticas en los pacientes con esquizofrenia y trastorno comórbido de consumo de cocaína (recomendación débil).

Pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudios en esquizofrenia y trastorno por uso de alcohol.

Autor	Diseño	Intervención	Pacientes	Exp(n)/Comp(n)	Seguimiento	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Green 2004	ECA, Doble-Ciego	1. OLZ 5-20mg/d 2. HAL 2-20mg/d	Primer episodio psicótico (Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniforme) + TUS (cannabis, alcohol). DSM-IV, SCID.	131/131	12 sem	- PANSS, CGI. Respuesta a tratamiento.	Criterio exclusión: dependencia de sustancias en el último mes. Lilly Research Laboratories participó de forma indirecta/directa en el estudio.
Petrakis 2004	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. NTX 50mg/día + tratamiento habitual 2. Placebo + tratamiento habitual	Esquizofrenia/ TEA + TUS (alcohol). SCID.	16/15	12 sem	- PANSS general, PANSS positiva, PANSS negativa. - Días de Consumo. Bebidas por días de consumo. Días de consumo abusivo. TCQ. - Efectos secundarios: AIMS, HSCL. Adherencia.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Exclusivamente hombres (100%). Los participantes también realizaron tratamiento cognitivo conductual para prevención de recaídas. Pacientes compensados económicamente (160\$). Cuatro pacientes fueron hospitalizados durante el estudio: dos del grupo NTX y uno del placebo por descompensación psicótica.
Ralevski 2011	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. ACAM 1998mg/día + tratamiento habitual 2. Placebo + tratamiento habitual	Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniforme + TUS (alcohol). DSM-IV, SCID.	12/11	12 sem	- PANSS, Hopkins Verbal Learning Test, Gordon Diagnostic System, WCST. - Número de días de consumo. Días de bebidas fuertes. Bebidas por días que bebe. Días de abstinencia. OCDUS. - Adherencia.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Mayoritariamente hombres (82,6%). Posible sesgo de publicación selectiva.

Nota. ACAM: Acamprosato; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HAL: Haloperidol; HSCL: Hopkins Symptoms checklist; NTX: Naltrexona; OCDUS: Obsessive Compulsive Drug Use Scale; OLZ: Olanzapina; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; TCQ: Tiffany Craving Questionnaire; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TUS: Trastorno por Uso de Sustancias; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Pregunta 6 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?*

Solo se publicó un ECA con 262 pacientes con un primer episodio de psicosis relacionado con la esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol concurrente para responder a esta pregunta (Green et al., 2004). Una comparación de olanzapina vs. haloperidol no mostró diferencias

después de 12 semanas de tratamiento en la mejoría de la psicosis medida con cambios en PANSS o respuesta al tratamiento (PANSS y CGI) (evidencia de muy baja calidad).

Recomendaciones

- No hay evidencia suficiente para hacer cualquier recomendación respecto del uso de antipsicóticos para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de alcohol y/o el craving de alcohol o mejorar las variables pragmáticas en los pacientes con esquizofrenia

y trastorno comórbido de consumo de cocaína (recomendación débil).

Pregunta 7 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antagonistas opiáceos (naltrexona) para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?*

Un ECA evaluó el uso adyuvante de naltrexona vs. placebo en 31 pacientes ambulatorios con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Petrakis et al., 2004). A las 12 semanas de tratamiento, no se encontraron diferencias en las subescalas PANSS ni en consumo de alcohol (reducción del número de días del consumo de alcohol, días de consumo excesivo y el número de bebidas por día de consumo de alcohol) (evidencia de muy baja calidad). En la evaluación del craving de alcohol con el instrumento TCQ, los pacientes del grupo de naltrexona mostraron una reducción media de 2,17 puntos (disminución del craving) (evidencia de muy baja calidad).

Recomendaciones

- En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol concurrente, se recomienda la naltrexona para reducir el consumo de alcohol (en términos de reducción del craving de alcohol) (recomendación débil).

Pregunta 8 de PICO. *¿Es eficaz la administración de acamprosato adyuvante para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y consumo de alcohol?*

Un ECA evaluó el uso de acamprosato vs. placebo en 23 pacientes ambulatorios con un trastorno del espectro esquizofrénico y dependencia del alcohol (Ralevski et al., 2011). Después de 12 semanas de tratamiento, una batería de pruebas neuropsicológicas no encontró una mejora en la función cognitiva. En el cuestionario Hopkins de 30 minutos de retraso, el acamprosato obtuvo una puntuación significativamente mejor que el placebo, pero en las pruebas de distracción Gordon Box y las pruebas de porcentaje de errores perseverativos de Wisconsin, el grupo de acamprosato obtuvo una puntuación significativamente peor en comparación con el placebo (evidencia de muy baja calidad). En el análisis del resultado del consumo de alcohol, el acamprosato adyuvante no fue superior al placebo en número de días de consumo de alcohol, días de consumo excesivo de alcohol, número de bebidas por día de consumo de alcohol, días consecutivos de abstinencia y craving de alcohol (evidencia de baja o muy baja calidad).

Recomendaciones

- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de acamprosato adyuvante para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas en pacientes con esquizofre-

nia con trastorno por consumo de alcohol comórbido (recomendación débil).

Pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de nicotina

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

Pregunta 9 de PICO. *¿Es eficaz la administración de bupropión adyuvante para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el uso de nicotina o mejorar las variables pragmáticas y funcionales en pacientes con esquizofrenia y uso de nicotina?*

Tres ECA evaluaron el efecto del tratamiento de 12 semanas con bupropión adyuvante vs. placebo en pacientes ambulatorios con esquizofrenia (Evins, Mays, Rigotti, Tisdale, Cather y Goff, 2001); Evins et al., 2007; George et al., 2002). No se encontraron diferencias entre bupropión y placebo respecto a la mejora de los síntomas positivos y negativos de las subescalas PANSS y el cuestionario de Ham-D (evidencia de baja calidad).

Cinco ECA evaluaron el resultado de la abstinencia de nicotina a los seis meses de seguimiento para las comparaciones de bupropión vs. placebo y bupropión y parche transdérmico de nicotina vs. placebo y parche transdérmico de nicotina (Evins et al., 2001, 2005, 2007; George et al., 2002, 2008). No se encontraron diferencias en los estudios individuales, pero el análisis de los datos de los cinco ECA mostró tasas de abstinencia casi tres veces más altas en los grupos de bupropión. En seis ECA en los que el resultado fue la abstinencia de nicotina al final del período de tratamiento activo (Evins et al., 2001, 2005, 2007; George et al., 2002, 2008), el bupropión fue significativamente más eficaz que el placebo, pero esta diferencia no se observó en la comparación de bupropión y parche transdérmico de nicotina vs. placebo y parche transdérmico de nicotina (evidencia de muy baja calidad). El análisis de los datos agrupados de los siete ECA mostró diferencias significativas a favor del bupropión.

Cuando la abstinencia de fumar se determinó mediante el nivel de CO en el aire espirado a los seis meses de seguimiento (Evins et al., 2001, 2005, 2007), los niveles de CO espirado en comparación con el valor inicial disminuyeron significativamente en el grupo de bupropión (evidencia de calidad moderada). Cuando se determinaron los niveles de CO espirado al final del período de tratamiento activo (Evins et al., 2001, 2005, 2007; Weiner et al., 2012), también se observaron diferencias a favor de bupropión (evidencia de calidad moderada). En tres ECA que evaluaron la abstinencia autoinformada de tabaquismo al final de un período de tratamiento de 12 semanas (Evins et al., 2001, 2005, 2007) se encontraron diferencias significativas en el grupo de bupropión vs. placebo (evidencia de calidad moderada). En relación a la reducción del número de cigarrillos/día al final del tratamiento de ocho semanas en pacientes hospi-

Tabla 4. Estudios en esquizofrenia y trastorno por uso de nicotina.

BUPROPION vs PLACEBO

Autor	Diseño	Intervención	Pacientes	Seguimiento	Terapias concomitantes	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Akbarpour 2010	ECA, Hospitalizados	Bupropion 300 mg/d Placebo	32 pacientes Solo hombres	8 sem	No se efectuó ninguna otra intervención.	-Abstinencia: no se determinó -Disminución del consumo: número de cigarrillos. No confirmación biológica. -Estado mental: MMSE.	Solo se incluyeron hombres. No se proporciona información sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes. No confirmación biológica de la disminución del consumo.
Bloch 2010	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	61 pacientes 46 hombres	14 sem	Ambos grupos recibieron 15 sesiones de TCC.	-Abstinencia: no se determinó -Disminución del consumo: número de cigarrillos, test de Fargestrom en la sem 7 y 14. -Estado mental: PANSS y BPRS.	No se proporciona información sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes.
Evins 2001	ECA, Ambulatorio	Bupropion 150 mg/d Placebo	19 pacientes. Dosis de antipsicótico estable. 8 pacientes con CLZ	12 sem tratamiento activo 6 m de seguimiento	Ambos grupos recibieron 9 sesiones de TCC de 1 hora.	-Abstinencia a la semana 12 y 24 (auto-informes verificados mediante niveles CO aire expirado < 9 ppm o cotinina en suero < 14 ng/ml). -Disminución del número de cigarrillos, determinado mediante cotinina sérica, reducción del 50% del número de cigarrillos y disminución del 30% en CO expirado. -Estado mental: BPRS, SANS y HAM-D. -Síntomas extrapiramidales: SAS y AIMS.	Un paciente se retiró del estudio antes de iniciar tratamiento.
Evins 2005	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	57 pacientes. 39 hombres. 12 con CLZ	12 sem tratamiento activo 6 m de seguimiento	Ambos grupos recibieron 12 sesiones de TCC de 1 hora.	-Abstinencia a los 7 días, y a las 4, 12 y 24 semanas (auto-informes verificados mediante niveles CO aire expirado < 9 ppm). -Disminución del número de cigarrillos mediante el CO expirado y auto-informes. -Estado mental: PANSS, SANS, HAM-D y HAM-A. -Parkinsonismo: SAS y AIMS.	En el grupo placebo se aleatorizaron mayor número de pacientes con clozapina (11/28) que en el grupo bupropion (1/25).
Evins 2007	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	51 pacientes 16 con CLZ	12 sem tratamiento activo 6 m de seguimiento	Ambos grupos recibieron: (1) 12 sesiones de TCC de 1 hora; (2) Parche transdérmico a dosis decrecientes (3) chicle de nicotina en caso necesario.	-Abstinencia a la sem 8, 12, 24 y 52 mediante auto-informe y comprobada mediante CO expirado < 8 ppm. -Disminución número cigarrillos en la sem 12 y 24. -Estado mental: PANSS, SANS, HAM-D y STAI. -Parkinsonismo: SAS y AIMS.	5/25 en grupo bupropion y 8/26 en grupo control abandonaron el estudio. La distribución por sexos no queda clara.
George 2002	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	32 pacientes 18 hombres	10 sem tratamiento activo 6 m de seguimiento	Ambos grupos recibieron 10 sesiones de terapia grupal motivacional, psicoeducación y prevención de recaídas.	-Abstinencia en semana 10 y en mes 6 (CO expirado <10ppm) -Disminución del consumo (auto-informes y CO expirado) -Estado mental: PANSS y BDI. -Parkinsonismo: Escala Webster y AIMS.	No se evidencian.
George 2008	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	59 pacientes 35 hombres 9 con CLZ	10 sem tratamiento activo 6 m de seguimiento	Ambos grupos recibieron 10 sesiones de terapia grupal conductual y parche transdérmico.	-Abstinencia entre los días 43 y 70 y a los 6 m (auto-informes y CO expirado <10ppm). -La disminución del consumo no fue una variable de resultado -Estado mental: PANSS, BDI y HAM-D.	No se evidencian.
Weiner 2012	ECA, Ambulatorio	Bupropion 300 mg/d Placebo	46 pacientes 37 hombres 13 con CLZ 28 con AP atípicos	12 sem	Ambos grupos recibieron 9 sesiones de terapia grupal.	-Abstinencia: CO expirado <10 ppm en 4 visitas -Disminución del consumo: CO expirado, Test Fargestrom y cotinina en orina -Estado mental: BPRS y SANS -Efectos secundarios motores: SAS -Variables neuropsicológicas.	No se evidencian.

VARENICLINA vs PLACEBO

Autor	Diseño	Grupos de Intervención	Pacientes	Seguimiento	Terapias concomitantes	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Williams 2012	ECA, Ambulatorio	Vareniclina 1 mg/d Placebo	128 pacientes 98 hombres 109 con AP atípicos	12 sem	Ambos grupos recibieron apoyo psicológico.	-Abstinencia a la semana 4, 12 y 24 (autoinformes verificados mediante niveles CO aire expirado < 10 ppm). -Disminución del consumo: disminución del 50% en el número de cigarrillos. -Estado mental: PANSS, SAS, CSSRS, CGI. -Síntomas extrapiramidales: SAS y AIMS.	Ratio 2:1 (vareniclina: placebo).
Weiner 2011	ECA, Ambulatorio	Vareniclina 1 mg/d Placebo	9 pacientes Todos con AP atípicos	12 sem	Terapia psicológica individual.	-Abstinencia: CO expirado < 10 ppm en sem 12. -Disminución del consumo: CO expirado. -Estado mental: BPRS y CDS.	No se incluyen datos demográficos de los pacientes.

Nota. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AP: Antipsicóticos; BDI: Beck Depression Inventory; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression, Impresión Clínica Global; CLZ: Clozapina; CO: Monóxido de carbono; CDS: Calgary Depression Scale; CSSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; GAF: Global Assessment Functioning; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAS: Simpson Angus Scale; State Trait Anxiety Inventory (STAI), TCC: Terapia Cognitivo-conductual.

talizados (Akbarpour et al., 2010) o del tratamiento de 14 semanas en pacientes ambulatorios (Bloch et al., 2010), no se encontraron diferencias entre bupropión y placebo (evidencia de baja calidad).

Recomendaciones

- La evidencia es insuficiente para hacer una recomendación sobre el uso de bupropión para reducir los síntomas psicóticos (recomendación débil).
- Se recomienda bupropión adyuvante para reducir el uso de nicotina y la abstinencia de nicotina en pacientes con esquizofrenia y dependencia de nicotina concurrente (recomendación fuerte/moderada).

Pregunta 10 de PICO. *¿Es eficaz la administración de vareniclina adyuvante para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el uso de nicotina o mejorar las variables pragmáticas y funcionales en pacientes con esquizofrenia y uso de nicotina?*

Dos ECA evaluaron el uso de vareniclina adyuvante vs. placebo después de 12 semanas de tratamiento en pacientes ambulatorios con esquizofrenia utilizando los niveles de CO espirado y la abstinencia autoinformada de tabaquismo (Weiner et al., 2011; Williams et al., 2012). La vareniclina fue significativamente más efectiva que el placebo para lograr la abstinencia a las 12 semanas (evidencia de calidad moderada) pero las diferencias desaparecieron a los seis meses de seguimiento.

Recomendaciones

- No hay evidencia de la eficacia de la vareniclina para reducir los síntomas psicóticos.
- Se recomienda la vareniclina adyuvante para lograr la abstinencia de nicotina en pacientes con esquizofrenia y dependencia a la nicotina concurrente (recomendación fuerte/moderada).

Pacientes con esquizofrenia y trastorno por policonsumo

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 5.

Pregunta 11 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo general de sustancias o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y policonsumo de drogas?*

Tres ECA compararon olanzapina vs. risperidona (Akerle y Levin, 2007; Green et al., 2004) y cinco brazos de tratamiento con antipsicóticos (olanzapina vs. perfenazina vs. risperidona vs. quetiapina vs. ziprasidona) (Swartz et al., 2008) en pacientes hospitalizados y ambulatorios con esquizofrenia. En el resultado de mejora de los síntomas psicóticos, la olanzapina fue significativamente más eficaz que la risperidona a los 18 meses en todas las comparaciones utilizando CGI-S, puntuación total PANSS, puntuación subescala positivo PANSS, puntuación subescala negativo PANSS y PANSS general (evidencia de muy baja calidad). En todas estas escalas, la olanzapina fue más eficaz que los antipsicóticos de primera generación (haloperidol, perfenazina) y los antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) más eficaces que los antipsicóticos de primera generación (haloperidol, perfenazina) (evidencia de muy baja calidad). En la evaluación de la mejoría de los síntomas depresivos con la escala Ham-D en 28 pacientes ambulatorios tratados durante 14 semanas, no hubo diferencias entre la olanzapina y la risperidona (evidencia de baja calidad) (Akerle y Levin, 2007).

Respecto a las variables pragmáticas para los resultados de efectos secundarios, adherencia al tratamiento, abandono del tratamiento y reingreso hospitalario, no se encontraron diferencias significativas entre olanzapina y risperidona. En el resultado de abandono del tratamiento por cualquier motivo, se obtuvieron resultados similares en las comparaciones de olanzapina vs. perfenazina y antipsicóticos de segunda generación vs. perfenazina (evidencia de muy baja calidad).

Recomendaciones

- En los pacientes con esquizofrenia y policonsumo, el uso de antipsicóticos de segunda generación sobre

Tabla 5. Estudios en esquizofrenia y varios trastornos por uso de sustancias.

Autor	Diseño	Intervención	Pacientes	Exp(n)/ Comp(n)	Seguimiento	Variables de resultado (clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones Sesgos
Akerele 2007	ECA, Doble-Ciego, Ambulatorio	1. OLZ 5-20mg/d 2. RIS 3-9mg/d	Esquizofrenia o Tr Esquizoafectivo + TUS (cocaína, cannabis). SCID.	14/14	14 sem	- HAM-D. PANSS positiva, PANSS negativa. - Test de Orina, Craving. - Efectos secundarios: AIMS, SAS. Conformidad.	Muestra pequeña. Seguimiento corto. Mayoritariamente hombres (89%). Posible sesgo de publicación selectiva. No se recogieron datos de consumo de otras sustancias. Financiado por <i>Eli Lilly</i> . Abandonos de seguimiento: El 57,1% finalizó el estudio (OLZ n=6; RIS n=10).
Green 2004	ECA, Doble-Ciego	1. OLZ 5-20mg/d 2. HAL 2-20mg/d	Primer episodio psicótico (Esquizofrenia, TEA, Esquizofreniforme) + TUS (cannabis, alcohol). DSM-IV, SCID.	131/131	12 sem	- PANSS, CGI. Respuesta a tratamiento.	Criterio exclusión: dependencia de sustancias en el último mes. <i>Lilly Research Laboratories</i> participó de forma indirecta/directa en el estudio.
Swartz 2008	ECA, Doble-Ciego, Multicéntrico Hospitalizado +ambulatorio	1. OLZ 7,5-30mg/d 2. PRZ 8-32mg/d 3. QUE 200-800mg/d 4. RIS 1,5-6mg/d 5. ZPR 40-160mg/d	Esquizofrenia + TUS o no-TUS SCID.	(N= 1432). OLZ 142/ PRZ 124/ QUE 137/ RIS 157/ ZPS 83	18 meses	- CGI-S, PANSS. - Tasa de discontinuación. Hospitalización.	La dosis de medicación fue flexible y basadas en el juicio clínico. La adherencia fue monitorizada a través del recuento del número de pastillas. Posible sesgo de selección: "los pacientes con discinesia tardía concurrente (n=231), entraron en un esquema de aleatorización que los prevenía de entrar en la rama de tratamiento con PER".

Nota. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; CGI: Clinical Global Impression, Impresión Clínica Global; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HAL: Haloperidol; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; OLZ: Olanzapina; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PRZ: Perfenazina; QUE: Quetiapina; RIS: Risperidona; SAS: Simpson Angus Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TUS: Trastorno por Uso de Sustancias; ZPR: Ziprasidona.

antipsicóticos de primera generación y de olanzapina sobre otros antipsicóticos de segunda generación se recomienda para mejorar los síntomas psicóticos (recomendación moderada/débil).

Tratamiento psicológico

Pregunta 12 de PICO. ¿Es eficaz la administración de tratamiento psicológico para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, reducir el consumo de sustancias o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con esquizofrenia y policonsumo de drogas?

Un metanálisis de 32 ECA con 3165 participantes evaluó los efectos de las intervenciones psicosociales para la reducción del consumo de sustancias en personas con una enfermedad mental grave en comparación con la atención estándar (Hunt et al., 2013). No se observaron beneficios en la mejoría de los síntomas psicóticos medidos con escalas clínicas para las comparaciones del tratamiento habitual con la terapia cognitivo-conductual (TCC), TCC/entrevista motivacional (EM) y solo la EM (evidencia de muy baja calidad). Para el resultado de interés de la disminución del consumo de drogas, incluido el consumo de alcohol, cannabis y sustancias en diferentes intervalos de tiempo (6, 12 y 36 meses), no se documentaron diferencias

entre la atención habitual y el tratamiento integral, TCC, TCC/EM y EM (evidencia de baja o muy baja calidad). En la abstinencia de alcohol durante seis meses, un ECA mostró diferencias significativas a favor de la EM (evidencia de muy baja calidad). No se encontraron diferencias en las intervenciones vs. el tratamiento habitual en otros resultados, incluida la reducción de las hospitalizaciones o la funcionalidad global.

Recomendaciones

- En pacientes con esquizofrenia y trastorno por abuso de sustancias concurrente, no se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la intervención psicológica más adecuada para mejorar los síntomas psicóticos, disminuir el uso de sustancias o mejorar la funcionalidad.

Conclusiones

Esta revisión proporciona una descripción general de la eficacia del tratamiento farmacológico y psicológico para los pacientes con esquizofrenia y un TUS comórbido. Es habitual que se presenten adultos y jóvenes con esquizofrenia y TUS comórbido para tratamiento en la práctica clínica. Una de las principales fortalezas de nuestra revisión consiste en la estricta selección de ECA. Sin embargo,

aunque se revelaron conocimientos útiles sobre la eficacia del tratamiento ambulatorio de una patología dual, el escaso número de estudios incluidos, la evidencia claramente de muy baja calidad y los tamaños muestrales muy pequeños ilustran la necesidad de investigación adicional de alta calidad. Por tanto, son limitados los datos disponibles de tratamiento que muestran prácticas de tratamiento preferenciales respecto al uso de intervenciones específicas farmacológicas o psicológicas para las personas con esquizofrenia y los trastornos por uso de sustancias comórbidos.

Nuestros resultados sugieren que

1. En pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis, no es posible recomendar un fármaco antipsicótico sobre otro (entre olanzapina, risperidona o haloperidol) para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas (recomendación débil). No se puede recomendar la clozapina para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil). Se recomienda imipramina adyuvante para mejorar los síntomas afectivos (recomendación débil).
2. En pacientes con esquizofrenia y consumo de cocaína, recomendamos haloperidol sobre olanzapina para reducir el craving (recomendación moderada), sin embargo, se recomienda olanzapina sobre haloperidol para mejorar los efectos secundarios motores en estos pacientes (recomendación moderada). No se puede recomendar el uso de agonistas dopaminérgicos (mazindol) para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de cocaína o el craving de cocaína o mejorar las variables pragmáticas (recomendación débil).
3. En pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol, no hay evidencia suficiente para hacer recomendación alguna sobre el uso de antipsicóticos para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de alcohol y/o craving de alcohol o mejorar las variables pragmáticas (recomendación débil). Sin embargo, mientras que se recomienda la naltrexona para reducir el consumo de alcohol (en términos de reducir el craving de alcohol) (recomendación débil), no hay evidencia suficiente para hacer recomendación alguna sobre el uso de acamprosato adyuvante para mejorar los síntomas psicóticos, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas (recomendación débil).
4. En los pacientes con esquizofrenia y dependencia a la nicotina, no podemos recomendar el uso de bupropión para reducir los síntomas psicóticos (recomendación débil). Se recomienda bupropión o vareniclina adyuvante para reducir el uso de nicotina y la abstinencia de nicotina (recomendación fuerte/moderada).

5. En pacientes con esquizofrenia y policonsumo, se recomienda el uso de antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera generación y de olanzapina frente a otros antipsicóticos de segunda generación para mejorar los síntomas psicóticos (recomendación moderada/débil).

6. En pacientes con esquizofrenia y trastorno por abuso de sustancias concurrente, no se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la intervención psicológica más adecuada para mejorar los síntomas psicóticos, disminuir el uso de sustancias o mejorar la funcionalidad.

Las mejores prácticas incluyen tratamientos integrados para psicosis y uso de sustancias, enfatizando la inclusión en el tratamiento, la evaluación continua de los patrones de uso de sustancias y la atención coordinada que intenta alinear las necesidades de tratamiento con la gravedad de ambos trastornos y la etapa de cambio (De Witte, Crunelle, Sabbe, Moggi y Dom, 2014). Aunque el tratamiento de las personas con esquizofrenia y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias conlleva desafíos, los datos de los resultados muestran que el tratamiento es beneficioso y que existe un optimismo significativo para mejoras potencialmente mayores cuando se detiene el consumo de sustancias (Crockford y Addington, 2017).

Reconocimientos

Este estudio ha recibido apoyo financiero de: Servicio Gallego de Salud, SERGAS; Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB), Pla Director de Salut Mental i Addictions, Barcelona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- Addy, P. H., Radhakrishnan, R., Cortes, J. A. y D'Souza, D. C. (2012). Comorbid alcohol, cannabis, and cocaine use disorders in schizophrenia: Epidemiology, consequences, mechanisms, and treatment. *FOCUS: The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry*, 10, 140–153. doi:10.1176/appi.focus.10.2.140.
- Akbarpour, F., Rezaei, O., Khodaie-Ardakani, M. R., Sheikhatan, M., Goodarzi, H. y Dolatshahi, B. (2010). A double-blind placebo controlled trial of bupropion for smoking abstinence and cognition improvement in schizophrenia. *Minerva Psichiatrica*, 51, 263–269.
- Akerele, E. y Levin, F. R. (2007). Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with

- schizophrenia. *The American Journal on Addictions*, 16, 260–268. doi:10.1080/10550490701389658.
- Arranz, B., Garriga, M., García-Rizo, C. y San, L. (2018). Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 227–242. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.12.006.
- Baker, A. L., Thornton, L. K., Hiles, S., Hides, L. y Lubman, D. I. (2012). Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 139, 217–229. doi:10.1016/j.jad.2011.08.004.
- Berk, M., Brook, S. y Trandafir, A. I. (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: A double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 177–180.
- Bloch, B., Reshef, A., Cohen, T., Tafla, A., Gathas, S., Israel, S.,... Ebstein, R. P. (2010). Preliminary effects of bupropion and the promoter region (HTTLPR) serotonin transporter (SLC6A4) polymorphism on smoking behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 175, 38–42. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.015.
- Brunette, M. F., Dawson, R., O'Keefe, C. D., Narasimhan, M., Noordsy, D. L., Wojcik, J. y Green, A. I. (2011). A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *Journal of Dual Diagnosis*, 7, 50–63. doi:10.1080/15504263.2011.570118.
- Crockford, D. y Addington, D. (2017). Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62, 624–634. doi:10.1177/0706743717720196.
- De Witte, N. J., Crunelle, C. L., Sabbe, B., Moggi, F. y Dom, G. (2014). Treatment for outpatients with comorbid schizophrenia and substance use disorders: A review. *European Addiction Research*, 20, 105–114. doi:10.1159/000355267.
- Drake, R. E., Xie, H., McHugo, G. J. y Green, A. I. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 441–449.
- Evins, A. E., Cather, C., Culhane, M. A., Birnbaum, A., Horowitz, J., Hsieh, E.,... Goff, D. C. (2007). 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 380–386. doi:10.1097/01.jcp.0b013e3180ca86fa.
- Evins, A. E., Cather, C., Deckersbach, T., Freudenreich, O., Culhane, M. A., Olm-Shipman, C. M., Henderson, D. C.,... Rigotti, N. A. (2005). A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 218–225. doi:10.1097/01.jcp.0000162802.54076.18.
- Evins, A. E., Mays, V. K., Rigotti, N. A., Tisdale, T., Cather, C. y Goff, D. C. (2001). A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine y Tobacco Research*, 3, 397–403. doi:10.1080/14622200110073920.
- Fonseca-Pedrero, E., Lucas-Molina, B., Pérez-Albéniz, A., Inchausti, F. y Ortuño-Sierra, J. (2020). Psychotic-like experiences and cannabis use in adolescents from the general population. *Adicciones*, 32, 41–51. doi:10.20882/adicciones.1149.
- García, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2019). Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis. *Adicciones*, 31, 89–94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- George, T., Vessicchio, J., Sacco, K., Weinberger, A., Dudas, M., Allen, T.,... Jatlow, P. I. (2008). A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63, 1092–1096. doi:10.1016/j.biopsych.2007.11.002.
- George, T., Vessicchio, J., Termine, A., Bregartner, T., Feingold, A., Rounsaville, B. y Kosten, T. (2002). A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 52, 53–61. doi:10.1016/S0006-3223(02)01339-2.
- Gopalakrishna, G., Langendam, M. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M. y Leeftang, M. M. (2013). Guidelines for guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Green, A., Noordsy, D. L., Brunette, M. F. y O'Keefe, C. (2008). Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34, 61–71. doi:10.1016/j.jsat.2007.01.008.
- Green, A., Tohen, M. F., Hamer, R. M., Strakowski, S. M., Lieberman, J. A., Glick, I.,... Scott Clark, W. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: Acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66, 125–135. doi:10.1016/j.schres.2003.08.001.
- Green, A., Zimmet, S. V., Strous, R. D. y Schildkraut, J. J. (1999). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Review of Psychiatry*, 6, 287–296.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Atkins, D., Brozek, J., Vist, G.,... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 395–400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F.,... Möller, H.-J. (2012). World Federa-

- tion of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 318–378. doi:10.3109/15622975.2012.696143.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F.,... Möller, H.-J. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16, 142–170. doi:10.3109/15622975.2015.1009163.
- Heiberg, I. H., Jacobsen, B. K., Nesvåg, R., Bramness, J. G., Reichborn-Kjennerud, T., Næss, Ø., ... Høy, A. (2018). Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. *PLoS One*, 13, e0202028. doi:10.1371/journal.pone.0202028.
- Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X. y Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234–258. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011.
- Hunt, G. E., Siegfried, N., Morley, K., Sitharthan, T. y Cleary, M. (2013). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD001088. doi:10.1002/14651858.CD001088.pub3.
- Kavanagh, D. J., Mcgrath, J., Saunders, J. B., Dore, G. y Clark, D. (2002). Substance misuse in patients with schizophrenia: Epidemiology and management. *Drugs*, 62, 743–755.
- Kishi, T. y Iwata, N. (2015). Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265, 259–268. doi:10.1007/s00406-014-0551-3.
- Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutmiedl, K. y Leucht, S. (2019). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 29, 32–45. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105.
- Large, M., Mullin, K., Gupta, P., Harris, A. y Nielssen, O. (2014). Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48, 418–432. doi:10.1177/0004867414525838.
- Makarski, J. y Brouwers, M. C. (2014). The AGREE Enterprise: A decade of advancing clinical practice guidelines. *Implementation Science*, 9, 103. doi:10.1186/s13012-014-0103-2.
- Margolese, H. C., Malchy, L., Negrete, J. C., Tempier, R. y Gill, K. (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: Levels and consequences. *Schizophrenia Research*, 67, 157–166. doi:10.1016/S0920-9964(02)00523-6.
- Matali, J. L., Andiñ, O., Pardo, M., Iniesta, R., Serrano, E. y San, L. (2016). Adolescents and dual diagnosis in a psychiatric emergency service. *Adicciones*, 28, 71–79. doi:10.20882/adicciones.783.
- Mueser, K. T. y Gingerich, S. (2013). Treatment of co-occurring psychotic and substance use disorders. *Social Work in Public Health*, 28, 424–439. doi:10.1080/19371918.2013.774676.
- Murthy, P., Mahadevan, J. y Chand, P. K. (2019). Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 32, 293–299. doi:10.1097/YCO.0000000000000510.
- Mustafa, R. A., Santesso, N., Brozek, J., Akl, E. A., Walter, S. D., Norman, G.,... Schünemann, H. J. (2013). The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66, 736–742. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.004.
- Nielsen, S. M., Toftdahl, N. G., Nordentoft, M. y Hjorthøj, C. (2017). Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: A nationwide population based register study. *Psychological Medicine*, 47, 1668–1677. doi:10.1017/S0033291717000162.
- Pearsall, R., Smith, D. J. y Geddes, J. R. (2019). Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 9, 1–12. doi:10.1136/bmjopen-2018-027389.
- Perry, E. B., Gil, R., Miles, D., Brenner, L., Macdougall, L., Johnson, R.,... D'Souza, D. C. (2005). Mavindol augmentation of antipsychotic treatment for schizophrenic patients with comorbid cocaine abuse or dependence. *Journal of Dual Diagnosis*, 1, 37–47. doi:10.1300/J374v01n01_04.
- Petrakis, I. L., O'Malley, S., Rounsaville, B., Poling, J., McHugh-Strong, C. y Krystal, J. H. (2004). Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 172, 291–297. doi:10.1007/s00213-003-1658-9.
- Ralevski, E., O'Brien, E., Jane, J. S., Dean, E., Dwan, R. y Petrakis, I. (2011). Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199, 499–505. doi:10.1097/NMD.0b013e3182214297.

- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L. y Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511–2518.
- Sayers, S. L., Campbell, E. C., Kondrich, J., Mann, S. C., Cornish, J., O'Brien, C. y Caroff, S. N. (2005). Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 379–386. doi:10.1097/01.nmd.0000165089.14736.bf.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E.,... Guyatt, G. H. (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 336, 1106–1110. doi:10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- Sevy, S., Robinson, D. G., Sunday, S., Napolitano, B., Miller, R., McCormack, J. y Kane, J. (2011). 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 Research*, 188, 310–314. doi:10.1016/j.psychres.2011.05.001.
- Siris, S. G., Bermanzohn, P. C., Mason, S. E., Rifkin, A. y Alvir, J. M. (1992). Adjunctive imipramine for dysphoric schizophrenic patients with past histories of cannabis abuse. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*, 16, 539–547.
- Smelson, D. A., Ziedonis, D., Williams, J., Losonczy, M. F., Williams, J., Steinberg, M. L. y Kaune, M. (2006). The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 9–12. doi:10.1097/01.jcp.0000194624.07611.5e.
- Swartz, M. S., Wagner, H. R., Swanson, J. W., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Reimherr, F.,... Lieberman, J. A. (2008). The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. *Schizophrenia Research*, 100, 39–52. doi:10.1016/j.schres.2007.11.034.
- Temmingh, H. S., Williams, T., Siegfried, N. y Stein, D. J. (2018). Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD011057. doi:10.1002/14651858.CD011057.pub2.
- Thornton, L. K., Baker, A. L., Lewin, T. J., Kay-Lambkin, F. J., Kavanagh, D., Richmond, R.,... Johnson, M. P. (2012). Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addictive Behaviors*, 37, 427–434. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.039.
- Van Nimwegen, L. J., de Haan, L., van Beveren, N. J., van der Helm, M., van den Brink, W. y Linszen, D. (2008). 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. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 400–405.
- Weiner, E., Ball, M. P., Buchholz, A. S., Gold, J. M., Evins, A. E., McMahon, R. P. y Buchanan, R. W. (2012). Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 95–102. doi:10.4088/JCP.10m06143gre.
- Weiner, E., Buchholz, A., Coffay, A., Liu, F., McMahon, R. P., Buchanan, R. W. y Kelly, D. L. (2011). Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: A double blind randomized pilot study. *Schizophrenia Research*, 129, 94–95. doi:10.1016/j.schres.2011.02.003.
- Williams, J. M., Anthenelli, R. M., Morris, C. D., Treadow, J., Thompson, J. R., Yunis, C. y George, T. P. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 654–660. doi:10.4088/JCP.11m07522.
- Wilson, R. P. y Bhattacharyya, S. (2016). Antipsychotic efficacy in psychosis with co-morbid cannabis misuse: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 99–111. doi:10.1177/0269881115612237.
- Wobrock, T. y Soyka, M. (2008). Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder—reviewing the evidence and clinical recommendations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*, 32, 1375–1385. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.02.008.

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con depresión y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder

MARTA TORRENS^{1*}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{1*}, FRANCINA FONSECA*, MAGI FARRÉ^{1**}, ANA GONZÁLEZ-PINTO^{***}, MANUEL ARROJO^{****}, MIQUEL BERNARDO^{*****}, BELÉN ARRANZ^{*****}, MARINA GARRIGA^{*****}, PILAR A. SÁIZ^{*****}, GERARDO FLÓREZ^{*****}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{*****}, IÑAKI ZORRILLA^{***}, RUTH CUNILL^{*****}, XAVIER CASTELLS^{*****}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, LUIS SAN^{*****}.

¹ Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Grupo de Investigación en Adicciones. IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España.

** Unidad de farmacología clínica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Germans Trias (HUGTP-IGTP), Badalona y Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), RTA, Barcelona, España.

*** Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

**** Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

***** Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERSAM, Barcelona, España.

***** Parc Sanitari Sant Joan de Deu. CIBERSAM, Barcelona, España.

***** Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense. CIBERSAM, Ourense, España.

***** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas. Universitat de Girona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos, Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Resumen

La concurrencia de depresión y un trastorno por uso de sustancias (TUS) en pacientes que presentan patología dual ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como una consideración importante en la práctica clínica. Esta revisión sintetiza la evidencia de intervenciones farmacológicas y psicosociales para trastornos comórbidos de depresión y uso de sustancias y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de las mejores intervenciones para tratar a estos pacientes. Se utilizó la mejor evidencia de ensayos controlados aleatorizados para evaluar las opciones de tratamiento. La fuerza de las recomendaciones se describió mediante el enfoque GRADE. Nuestros resultados sugieren que: 1) en pacientes con depresión y consumo de

Abstract

Co-occurrence of depression and a substance use disorder (SUD) in patients who present dual diagnoses has been long recognized as an important consideration in clinical practice. This review synthesizes the evidence of pharmacological and psychosocial interventions for comorbid depressive disorders and SUDs while providing clinical recommendations about the best interventions to address these patients. The best evidence from randomized controlled trials was used to evaluate treatment options. The strength of recommendations was described using the GRADE approach. Our results suggest that 1) In patients with depression and alcohol consumption, the administration of non-selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

Recibido: Mayo 2020; Aceptado: Diciembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Francina Fonseca. Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions (INAD). Passeig Marítim, 25-29, 08003, Barcelona, España.

E-mail: mffonseca@parcdesalutmar.cat

alcohol, se recomienda la administración de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) no selectivos en lugar de los ISRS para mejorar los síntomas depresivos (recomendación fuerte). No se recomiendan antidepresivos ISRS (recomendación fuerte) ni antidepresivos no ISRS (recomendación débil) para reducir el consumo de alcohol; 2) en pacientes con depresión y consumo de cannabis, no se recomienda el uso de venlafaxina (recomendación débil); 3) en pacientes con depresión y consumo de cocaína, no se recomienda el uso de antidepresivos ISRS para mejorar los síntomas depresivos (recomendación débil) o para reducir el consumo de cocaína (recomendación fuerte). El uso de antidepresivos no ISRS solo se recomienda para mejorar los síntomas depresivos (recomendación fuerte); 4) no se recomienda la administración de bupropión para reducir el consumo de nicotina (recomendación fuerte), y 5) en cuanto al tratamiento psicológico, en pacientes con depresión y trastorno de alcohol concurrente, tanto la farmacoterapia como la terapia cognitivo-conductual tienen efectos positivos en la internalización de los síntomas y en la reducción del consumo de alcohol (recomendación débil). Nuestra revisión sugiere la necesidad de realizar más investigaciones en esta área y de estudios aleatorizados, multisitio y más grandes para proporcionar más evidencia definitiva.

Palabras clave: Depresión; trastorno por uso de sustancias; alcohol; cocaína; cannabis; nicotina; antidepresivos; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La concurrencia de depresión y un trastorno por uso de sustancias (TUS) en pacientes que presentan patología dual ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como una consideración importante en la práctica clínica (Iqbal, Levin y Levin, 2019). Esta fuerte asociación entre TUS y depresión mayor ha sido confirmado en varios metaanálisis de estudios epidemiológicos publicados entre 1990 y 2014 (razón de momios [RM] 3,80) (Lai, Cleary, Sitharthan y Hunt, 2015) y entre 1990 y 2019 (Hunt, Malhi, Lai y Cleary, 2020). Los estudios coinciden en una prevalencia de la depresión en un rango desde el 15% en la población general hasta el 80% en una selección basada en otros criterios de muestras clínicas tanto de entornos de salud mental como de entornos relacionados con las adicciones (Caetano, Vaeth y Canino, 2019; Compton, Thomas, Stinson y Grant, 2007; Torrens, Rossi, Martínez-Riera, Martínez-Sanvisens y Bulbena, 2012; Vázquez, Torres, Otero y Díaz, 2011). Por sustancias, la comorbilidad entre depresión mayor y TUS tiene una prevalencia de 20% para el trastorno por uso de alcohol (TUA) (Boschloo et al., 2011; Carton et al., 2018), entre el 16% y el 34% para el uso de cocaína (Alías-Ferri et al., 2021; Vergara-Moragues et al., 2012) y entre 13,5% y 38% para trastorno por uso de cannabis (Cuenca-Royo, Torrens, Sánchez-Niubó, Suelves y Domingo-Salvany, 2013)

antidepressants instead of SSRI is recommended for improvement of depressive symptoms (strong recommendation). Neither SSRI (strong recommendation) nor non-SSRI (weak recommendation) antidepressants are recommended for reduction in alcohol consumption. 2) In patients with depression and cannabis use, the use of venlafaxine is not recommended (weak recommendation). 3) In patients with depression and cocaine consumption, the use of SSRI antidepressants for improving depressive symptoms (weak recommendation) or to reduce cocaine use is not recommended (strong recommendation). The use of non-SSRI antidepressants is only recommended for improving depressive symptoms (strong recommendation). 4) The administration of bupropion to reduce nicotine consumption is not recommended (strong recommendation). 5) Regarding psychological treatment, in patients with depression and co-occurring alcohol disorder, both pharmacotherapy and cognitive behavioural therapy have positive effects on internalizing symptoms and in reducing alcohol consumption (weak recommendation). Our review suggests the need for more research in this area and for larger, multisite, randomized studies to provide more definite evidence.

Keywords: Depression; substance use disorder; alcohol; cocaine; cannabis; nicotine; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors.

y entre 43,2% y 61,2% para el uso de tabaco (Jiménez-Treviño et al., 2019). Según estudios epidemiológicos y clínicos, la depresión mayor comórbida es dos veces más frecuente en mujeres con TUS que en la población general y la presencia de esta comorbilidad es más frecuente en las mujeres que en los hombres (Farré, Tirado-Muñoz y Torrens, 2017; Tirado-Muñoz, Farré, Mestre-Pintó, Szerman y Torrens, 2018).

La comorbilidad entre depresión y TUS puede ser explicada en términos causales, con la presencia de un trastorno aumentando la probabilidad de la ocurrencia del otro (Khantzian, 1985). La comorbilidad también podría ser causada por el uso de sustancias que revela una predisposición latente a la depresión en individuos de alto riesgo (Schuckit, 2006). Por último, los factores comunes predisponentes, como la exposición a factores biológicos, sociales o ambientales a eventos vitales adversos tempranos en la forma de maltrato y/o negligencia infantil pueden aumentar la probabilidad de depresión y TUS (Rappeneau y Bérod, 2017).

En comparación con pacientes con un solo trastorno, la comorbilidad de depresión y TUS comúnmente se asocia con un diagnóstico inexacto, el empeoramiento de la evolución clínica, un mayor deterioro funcional, una menor adherencia a la medicación, más recaídas en el uso de

sustancias, así como un mayor riesgo de conducta suicida (Torrens et al., 2011; Torrens et al., 2012). Además, los profesionales de la salud mental y del tratamiento del TUS se enfrentan a las dificultades de brindar asistencia eficaz a los pacientes cuyos problemas se solapan entre dos especialidades de atención sanitaria. En este sentido, el tratamiento del TUS debe integrarse en las estrategias de manejo de los trastornos depresivos no relacionados con el TUS, combinando intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas adecuadas (Tirado-Muñoz et al., 2018). La cuidadosa selección del tratamiento farmacológico que evalúe la eficacia, la seguridad, las posibles interacciones farmacológicas y los problemas relacionados con la adherencia es crucial en pacientes con trastorno depresivo y TUS. Hasta la actualidad, las revisiones y los metaanálisis sistemáticos han informado los resultados de las intervenciones en pacientes con TUS concurrente y trastorno del estado de ánimo (Agabio, Trogu y Pani, 2018; Carey, 2019; Conner, Pinquart y Holbrook, 2008; Conner, Pinquart y Gamble, 2009; Tirado-Muñoz et al., 2018; Torrens, Fonseca, Mateu y Farre, 2005).

Esta revisión sintetiza las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en el trastorno depresivo comórbido y el uso concurrente de alcohol, cocaína, nicotina o cannabis. También proporciona a los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de estos pacientes unas recomendaciones clínicas basadas en evidencia científica para ayudar en el proceso de toma de decisiones en su práctica clínica.

Métodos

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados) (Guyatt et al., 2011; Schünemann et al., 2008) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con depresión y un TUS?». La población objetivo de esta guía clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con una depresión y un TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). No se incluyó en esta revisión el trastorno por consumo de opioides porque no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas de estudios relevantes publicados hasta diciembre de 2015 se hicieron en las bases de datos MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed con una búsqueda de actualizaciones hasta mayo de 2016. La Tabla 1 describe la estrategia de búsqueda y los diferentes términos utilizados.

Criterios de elegibilidad

Los estudios fueron elegibles para su inclusión si 1) eran metaanálisis, revisiones Cochrane, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos (aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) de cualquier tratamiento farmacológico y

Tabla 1. Descripción de los términos de la búsqueda.

Tema	Palabras clave	Limitaciones aplicadas
Depresión	dysthymic disorder; depressive disorder; depressive disorder, major; mood disorders	Human, 18 years or older, RCT OR Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis
Comorbilidad	substance abuse, substance dependence, substance use, comorbidity, misuse, co-occurr*, coexist*, concurren* dual diagnosis dual disorder, dual pathology	
Alcohol	alcohol drinking, drinking behavior, alcohol use, alcohol abuse	
Cocaína	cocaine-related disorders, cocaine use, cocaine abuse	
Cannabis	cannabis use, marijuana Abuse marijuana Smoking	
Nicotina	nicotine use	
Tratamiento farmacológico (Antidepresivos)	antidepressive agents, tricyclic; tricyclic antidepressant, SSRI	
Tratamiento farmacológico (..)	oxcarbazepine, oxcarbazepine, carbamazepine, carbamazepine, lamotrigine, lamotrigine, valproic acid, valproate, divalproex, lithium	
Tratamiento farmacológico (...)	benzodiazepines	
Tratamiento farmacológico (..)	varenicline, nicotine replacement therapy, bupropion, topiramate, acamprosate, naltrexone, anticraving, cyanamide, disulfiram, antidipsotropic	
Tratamiento psicológico	behavioral therapy, therapy, cognitive therapy, social skills, contingency management, time out, reinforcement programs, token economy, self-help, motivational interview, mindfulness, cue exposure, self-control, psychoeducation, psychotherapy	

psicológico; 2) los pacientes habían sido diagnosticados de un trastorno depresivo mayor y un trastorno por uso de sustancias (alcohol, cannabis, cocaína o nicotina), y 3) el resultado fue el uso de sustancias (disminución o abstinencia) y/o síntomas depresivos. Los estudios seleccionados incluyeron participantes con un solo TUS (alcohol, cocaína, cannabis o nicotina) según la sustancia de interés.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones

La evaluación de la calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) (Guyatt et al., 2008). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza. En aras de

la claridad, las recomendaciones se dividen aquí según la sustancia.

Revisión y evaluación externas

La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (Gopalakrishna, Langendam, Scholten, Bossuyt y Lee-flang, 2013) (www.agreecollaboration.org).

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en publicaciones anteriores (San y Arranz, 2016).

Resultados

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo 741 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 84 estudios. La selección definitiva incluyó 32 estudios. No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos,

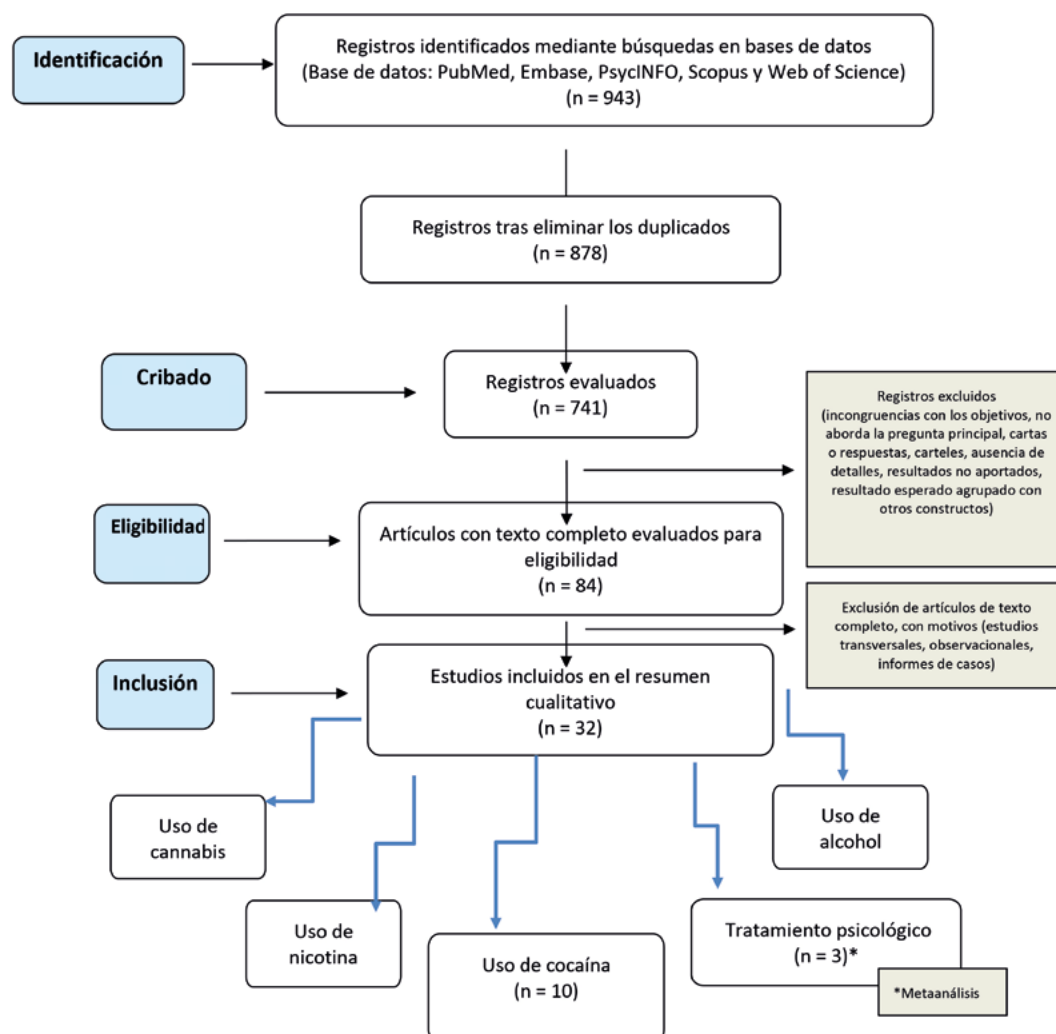


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. Las Tablas 2 a 5 presentan un informe resumido de estos estudios. Solo se incluyeron los metaanálisis para las intervenciones psicológicas.

Pacientes con trastorno depresivo y uso de alcohol

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 2.

Pregunta 1 de PICO. ¿Es eficaz la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS) para disminuir los síntomas de la depresión, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con depresión y consumo de alcohol?

Siete ECA evaluaron la eficacia de los ISRS (principalmente fluoxetina y sertralina) para reducir los síntomas depresivos (Cornelius et al., 1997; Gual et al., 2003; Kranzler et al., 2006; Moak et al., 2003; Pettinati et al., 2001, 2010; Roy, 1998). En seis ECA (Gual et al., 2003; Kranzler et al., 2006; Moak et al., 2003; Pettinati et al., 2001, 2010) no se encontraron diferencias entre ISRS y placebo a las 12 semanas utilizando la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD) ($n = 498$) (evidencia de baja calidad). Utilizando el Inventario de Depresión de Beck (BDI), tampoco se encontraron diferencias en cuatro ECA (Cornelius et al., 1997; Moak et al., 2003; Pettinati et al., 2001; Roy, 1998) ($n = 184$) (evidencia de calidad moderada).

Cinco ECA se centraron en el consumo de alcohol como resultado de interés utilizando el método de calendario de seguimiento de línea de tiempo (TLFB) (Cornelius et al., 1997; Gual et al., 2003; Kranzler et al., 2006; Pettinati et al., 2001; Sobell y Sobell, 1992). En estos cinco ECA, no se encontraron diferencias entre los ISRS y el placebo ($n = 431$).

Tabla 2. Depresión y trastorno por uso de alcohol.

AUTORES	FÁRMACO UTILIZADO MG/DÍA	DIAGNÓSTICO/ INSTRUMENTO	CASO/ CONTROL	CONSUMO AL INICIO DEL ECA	SEMANAS	TERAPIA CONCOMITANTE	VARIABLE DE RESULTADO
Altamura 1990	Viloxazina (400) Placebo	DSM-III-R/NA (distimia ≥ 18 en HRSD)	14/13	7 días de abstinencia	12	4 semanas de ingreso seguidas de tratamiento ambulatorio	TLFB: Ambos grupos mejoran el consumo de alcohol sin diferencias significativas. HAMD: Mejoría significativa en el grupo viloxazina (5 vs. 21, $p < 0,01$).
Mc Grath 1996	Imipramina (150–300) Placebo	DSM-III-R/SCID	27/29	Consumo actual	12	TCC individual y prevención de recaídas	TLFB: Ningún efecto general en el consumo de alcohol (4 últimas semanas de abstinencia). En los pacientes con mejoría del ánimo, el consumo de alcohol disminuyó más en los tratados con imipramina HAMD: El grupo Imipramina mostró valores significativamente más bajos ($9,4 \pm 7,7$) que el grupo Placebo ($12,4 \pm 9,7$) ($p < 0,03$).
Mason 1996	Desipramina (200) Placebo	DSM-III-R/NA	12/10	≥ 7 días de abstinencia	24	Alcohólicos anónimos	TLFB: Los pacientes con desipramina mostraron un período más largo de abstinencia que el grupo P (media: 109 frente a 65 días) ($p = 0,03$) HAMD: El grupo con desipramina disminuyó las puntuaciones significativamente, con respecto al Placebo (media: 8 vs. 20) ($p < 0,01$).
Cornelius 1997	Fluoxetina (20) Placebo	DSM-III-R/SCID	25/26	≥ 9 días de abstinencia	12	Psicoterapia de apoyo	TLFB: El consumo de alcohol total fue significativamente menor en el grupo fluoxetina que en el grupo placebo. HAMD: Mejoría significativa en los síntomas depresivos en el grupo fluoxetina en comparación al grupo placebo.
Roy 1998	Sertralina (100) Placebo	DSM-III-R/NA	10/5	≥ 14 días de abstinencia	6	Ingreso seguido de hospital de día intensivo	Consumo: No evaluado BDI, HAMD: el grupo sertralina mostró puntuaciones significativamente más bajas en HAMD ($12,7 \pm 9,1$) y en BDI ($18,5 \pm 12,5$) en comparación a placebo ($16,3 \pm 7,5$ y $23,1 \pm 10,2$) ($p < 0,003$ y $p < 0,03$).
Roy-Byrne 2000	Nefazodona (460 ± 75) Placebo	DSM-III-R/SCID	20/11	Consumo actual	12	TCC grupo	TLFB: disminución no significativa en el número medio de bebidas alcohólicas diarias en nefazodona (3) vs. grupo P (4) HAMD: nefazodona mostró una mejora significativa (12) en comparación al Placebo (16) ($p < 0,1$).

AUTORES	FÁRMACO UTILIZADO MG/DIA	DIAGNÓSTICO/ INSTRUMENTO	CASO/ CONTROL	CONSUMO AL INICIO DEL ECA	SEMANAS	TERAPIA CONCOMITANTE	VARIABLE DE RESULTADO
Pettinati 2001	Sertralina (200) Placebo	DSM-III-R/SCID	12/17	≥3 días de abstinencia	14	Terapia de los 12-pasos	TLFB: diferencias no significativas en la disminución del % de los días bebiendo y semanas hasta la recaída entre la sertralina y el grupo Placebo BDI, HAMD: diferencias no significativas en la disminución en la HAMD y las puntuaciones del BDI entre los grupos sertralina (6,8 y 7,2 respectivamente) y Placebo (8,8 y 9,1).
Gual 2003	Sertralina (50–150) Placebo	DSM-IV/ NA	24/22	≥14 días de abstinencia	24	2 semanas de abstinencia después de la desintoxicación	Diferencias no significativas en las tasas de recaída en grupo sertralina (31,8%) frente a grupo Placebo (23,1%). HAMD / MADRS: diferencias no significativas en las tasas de respuesta entre el grupo sertralina (44%) y el grupo Placebo (39%). Cuando los pacientes fueron estratificados en depresión grave (MADRS ≥ 26) y moderada (MADRS <26), se observó un beneficio significativo del tratamiento con sertralina en el primer grupo.
Moak 2003	Sertralina (186) Placebo	DSM-III-R/PRISM	38/44	≥3 días de abstinencia	12	TCC individual para alcohol y la depresión	TLFB: En el grupo sertralina menos bebidas por día de consumo que el grupo Placebo (2,3 vs 3,5, p = 0,027). No otras diferencias. HAMD, BDI: Menos depresión en las mujeres tratadas con sertralina: HAMD = 6,9 vs 9,3 (p = 0,041) y en BDI = 7,9 vs 10,4 (p = 0,005) que el grupo placebo.
Hernández-Àvila 2004	Nefazodona (200-600) Placebo	DSM-IV / SCID	21/20	≥18 bebidas/ semana en hombres o 14 bebidas/ semana mujeres	10	Psicoterapia de apoyo	TLFB: Más sujetos tratados con nefazodona (n=7; 33,3%) eran abstinentes, en comparación a los sujetos tratados con placebo (n=3; 15,0%). No significación estadística (p =0,17). HAMD: No hay diferencias entre los grupos (p =0,82).
Kranzler 2006	Sertralina (200) Placebo	DSM-IV / PRISM Grupo A*: HDRS≥17 Grupo B*: HDRS≤16	89/100 70/69	≥18 bebidas/ semana en hombres o 14 bebidas/ semana mujeres	10	No reportado	TLFB/ HAMD: Tanto el consumo de alcohol como los síntomas depresivos disminuyeron sustancialmente con el tiempo en ambos grupos. No hubo diferencias entre los grupos.
Cornelius 2009	Fluoxetina (20) Placebo	DSM-IV/ K-SADS-PL+ SCID	24/26	Al menos 10 bebidas durante el mes previo a la evaluación basal	12	TCC y terapia motivacional	TLFB: Los sujetos del grupo fluoxetina y del grupo placebo mostraron una disminución significativa del consumo de alcohol. HAMD: Los sujetos del grupo de fluoxetina y del grupo placebo mostraron una mejora significativa de los síntomas depresivos.
Pettinati 2010	Sertralina (200) Naltrexona (100) Sertralina (200) +Naltrexona (100) Placebo	DSM-IV-R/ SCID + cuestionario para diferenciar inducidos de primarios	40 49 42 39 Placebo	12 o más bebidas alcohólicas por semana	14	TCC semanal	TLFB: La combinación sertralina + naltrexona produjo una tasa de abstinencia de alcohol más alta (53,7%; p = 0,001; OR = 3,7), que los otros grupos de tratamiento: naltrexona (21,3%), sertralina (27,5%), o placebo (23,1%) HAMD: los pacientes en sertralina + naltrexona estaban menos deprimidos al final del tratamiento (83,3%; p = ,014; OR=3,6), en comparación con los otros grupos.

Nota. BDI: Beck Depression Inventory; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HAMD: Escala Hamilton depression; K-SADS-PL: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OR: Odds Ratio; PRISM: Psychiatric Research Interview for Substance Use Disorders; SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; TCC: Terapia cognitivo-conductual; TLFB: Time line follow back.

(evidencia de calidad moderada). En tres ECA (Cornelius et al., 1997; Gual et al., 2003; Kranzler et al., 2006) tampoco se encontraron diferencias con respecto al tiempo hasta la recaída (n = 163) (evidencia de muy baja calidad).

Cuatro ECA evaluaron variables pragmáticas, como el abandono del tratamiento debido a efectos secundarios, utilizando el instrumento de Evaluación Sistemática Modificada para Tratamiento y Eventos Emergentes (SAFTEE) y

la retención del tratamiento (Gual et al., 2003; Moak et al., 2003; Pettinati et al., 2010; Roy, 1998). En un ECA (Pettinati et al., 2010) no se encontraron diferencias entre ISRS y placebo en la puntuación SAFTEE (n = 79) (evidencia de baja calidad). Respecto a la retención del tratamiento evaluada en tres ECA (Gual et al., 2003; Moak et al., 2003; Roy, 1998), no se observaron diferencias entre los ISRS y el placebo (n = 201) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- La administración de antidepresivos ISRS para mejorar los síntomas depresivos no se recomienda (recomendación fuerte).
- La administración de antidepresivos SSRI para reducir el consumo de alcohol no se recomienda (recomendación fuerte). No se puede hacer ninguna recomendación para el resultado «tiempo de recaída» (recomendación débil).
- Respecto de las variables pragmáticas (retención del tratamiento y abandono del tratamiento debido a efectos secundarios), no se pueden hacer recomendaciones (recomendación débil).

Pregunta 2 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos distintos de los ISRS para reducir los síntomas de la depresión, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con depresión y consumo de alcohol?*

Se incluyeron cinco estudios en la revisión, dos de ellos evaluando la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (Mason, Kocsis, Ritvo y Cutler, 1996; McGrath et al., 1996), uno la viloxazina (Altamura, Mauri, Girardi y Panetta, 1990) y dos evaluando nefazodona (Hernandez-Avila, Modesto-Lowe, Feinn y Kranzler, 2004; Roy-Byrne et al., 2000).

Tres ECA evaluaron la eficacia de antidepresivos distintos de los ISRS frente a placebo para reducir los síntomas depresivos utilizando la escala HAMD (Mason et al., 1996; McGrath et al., 1996; Roy-Byrne et al., 2000) y mostraron diferencias significativas a favor del tratamiento activo a las 12 semanas (n = 107), con la mayor eficacia para la desipramina (Mason et al., 1996) (evidencia de baja calidad).

Cuatro ECA estudiaron la reducción del consumo de alcohol como resultado de interés utilizando el TFLB (Hernandez-Avila et al., 2004; Mason et al., 1996; McGrath et al., 1996; Roy-Byrne et al., 2000). A las 12 semanas, no se encontraron diferencias entre los antidepresivos distintos de los ISRS y el placebo (n = 150) (evidencia de calidad moderada).

Tres ECA compararon otros depresores con placebo respecto a las variables pragmáticas (Hernandez-Avila et al., 2004; Mason et al., 1996; Roy-Byrne et al., 2000). En dos ECA (Mason et al., 1996; Roy-Byrne et al., 2000), no se observaron diferencias en la puntuación SAFTEE o efectos secundarios autoinformados (n = 86) (evidencia de calidad moderada). La retención del tratamiento se evaluó en dos

ECA (Hernandez-Avila et al., 2004; Roy-Byrne et al., 2000) y las diferencias entre otros antidepresivos y placebo no fueron significativas (n = 105) (evidencia de baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con depresión y consumo de alcohol, se recomienda la administración de antidepresivos no ISRS, principalmente antidepresivos tricíclicos (recomendación fuerte).
- La administración de antidepresivos no ISRS para reducir el consumo de alcohol no se recomienda (recomendación débil).
- No se pueden hacer recomendaciones respecto del efecto de los antidepresivos no SSRI sobre las variables pragmáticas (abandono del tratamiento debido a efectos secundarios y el tratamiento de retención) (recomendación débil).

Pacientes con trastorno depresivo y consumo de cannabis

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.

Pregunta 3 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos distintos de los ISRS para reducir los síntomas de la depresión, reducir el consumo de cannabis o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con depresión y consumo de cannabis?*

Un ECA evaluó el efecto de la venlafaxina sobre el resultado de la reducción de los síntomas depresivos a las 12 semanas mediante la escala HAMD (Levin et al., 2013) y no se encontraron diferencias (n = 103) (evidencia de calidad moderada). Este ECA (Levin et al., 2013) también evaluó el efecto de la venlafaxina para reducir el consumo de cannabis evaluado por los niveles cuantitativos de tetrahidrocannabinol (THC) en orina. A las 12 semanas, se observaron diferencias a favor del placebo (n = 103) (evidencia de calidad moderada).

El mismo ECA (Levin et al., 2013) evaluó variables pragmáticas y no se encontraron diferencias entre los antidepresivos no SSRI y el placebo en los resultados del abandono del tratamiento a las 12 semanas debido a efectos secundarios (n = 103) (baja calidad de evidencia) y retención del tratamiento (n = 103) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con depresión y consumo de cannabis, no se recomienda la administración de venlafaxina para reducir los síntomas depresivos (recomendación débil).
- No se recomienda el uso de venlafaxina para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil).
- No es posible hacer ninguna recomendación sobre el efecto de la venlafaxina sobre las variables pragmáticas (abandono del tratamiento debido a efectos

Tabla 3. *Depresión y trastorno por uso de cannabis.*

AUTORES	FÁRMACO UTILIZADO MG/DIA	DIAGNÓSTICO/ INSTRUMENTO	CASO/ CONTROL	CONSUMO AL INICIO DEL ECA	SEMANAS	TERAPIA CONCOMITANTE	VARIABLE DE RESULTADO
Levin 2013	VEN-XR (375) Placebo	DSM-IV/SCID	51/52	Consumo actual	12	TCC y prevención de recaídas	TLFB / CO: La proporción de pacientes que lograron la abstinencia fue significativamente peor en VEN-XR (11,8%) en comparación con placebo (36,5%) ($\chi^2 (2) = 7,46, p < 0,01$; OR = 4,51). HAMD: La proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa del estado de ánimo no difirió entre los grupos VEN-XR (63%) y placebo (69%) ($P = 0,49$).

Nota. CO: Controles de Orina; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; HAMD: Escala Hamilton Depresión; OR: Odds Ratio; SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; TCC: Terapia cognitivo-conductual; TLFB: Time line follow back; VEN-XR: Venlafaxina de liberación extendida.

secundarios y retención del tratamiento) (recomendación débil).

Pacientes con trastorno depresivo y consumo de cocaína

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

Pregunta 4 de PICO. *¿La administración de antidepresivos ISRS es eficaz para reducir los síntomas de depresión, para reducir el consumo de cocaína o para mejorar las variables pragmáticas y funcionales en pacientes con depresión y consumo de cocaína?*

Un ECA evaluó la mejoría de los síntomas depresivos a las 12 semanas mediante la escala HAMD (Schmitz et al., 2001) y no hubo diferencias significativas entre los antidepresivos ISRS y el placebo ($n = 68$) (evidencia de baja calidad).

Tres ECA (Mancino et al., 2014; Oliveto et al., 2012; Schmitz et al., 2001) compararon los antidepresivos ISRS con el placebo para el resultado de disminución del consumo de cocaína a las 12 semanas mediante análisis de cocaína en orina y no se encontraron diferencias significativas ($n = 177$) (evidencia de baja calidad).

Un ECA (Schmitz et al., 2001) comparó los antidepresivos ISRS con el placebo para la retención del tratamiento y no se encontraron diferencias ($n = 68$) (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con depresión y consumo de cocaína, no se recomienda el uso de antidepresivos ISRS para mejorar los síntomas depresivos (recomendación débil).
No se pueden hacer recomendaciones respecto al uso de antidepresivos no ISRS.
- No se recomienda la administración de antidepresivos ISRS para reducir el consumo de cocaína (recomendación fuerte).
- No se recomienda la administración de antidepresivos ISRS para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil).

Pregunta 5 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos distintos de los ISRS para reducir los síntomas de la depresión, reducir el consumo de cocaína o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con depresión y consumo de cocaína?*

Un total de seis ECA evaluaron la eficacia de antidepresivos no ISRS, tres de ellos evaluaron antidepresivos tricíclicos (McDowell et al., 2005; Nunes et al., 1995; Ziedonis y Kosten, 1991); uno nefazodona (Ciraulo et al., 2005); uno mirtazapina (Afshar et al., 2012); y uno venlafaxina (Raby et al., 2014).

Tres ECA (McDowell et al., 2005; Nunes et al., 1995; Raby et al., 2014) evaluaron el efecto de los antidepresivos no ISRS frente a placebo en la reducción de los síntomas depresivos a las 12 semanas usando HDMA. Se encontraron diferencias a favor del tratamiento activo ($n = 310$), siendo la desipramina la intervención más eficaz (Nunes et al., 1995) (evidencia de calidad moderada). En relación a la gravedad de la depresión evaluada con la escala de impresión clínica global (CGI), no se encontraron diferencias entre los antidepresivos no ISRS y el placebo ($n = 259$) (evidencia de baja calidad).

Cinco ECA evaluaron el resultado de la reducción del consumo de cocaína. En cuatro ECA (McDowell et al., 2005; Nunes et al., 1995; Raby et al., 2014; Ziedonis y Kosten, 1991), no se encontraron diferencias mediante una analítica de orina entre los antidepresivos no ISRS y el placebo en la disminución del consumo de cocaína a las 12 semanas ($n = 324$) (evidencia de calidad moderada). Además, en dos ECA (Afshar et al., 2012; McDowell et al., 2005) no se encontraron diferencias significativas en el craving de cocaína utilizando la escala Conceptual Craving Scale (CCS) ($n = 129$) (evidencia de muy baja calidad). Para el resultado «días de la semana consumiendo cocaína» analizado en tres ECA (Afshar et al., 2012; McDowell et al., 2005; Raby et al., 2014), no se observaron diferencias significativas ($n = 259$) (evidencia de calidad moderada).

El abandono del tratamiento debido a efectos secundarios se evaluó en tres ECA (McDowell et al., 2005; Nunes et al., 1995; Raby et al., 2014), y no hubo diferencias signi-

Tabla 4. *Depresión y trastorno por uso de cocaína.*

AUTORES	FÁRMACO UTILIZADO MG/DÍA	DIAGNÓSTICO/ INSTRUMENTO	CASO/ CONTROL	CONSUMO AL INICIO DEL ECA	SEMANAS	TERAPIA CONCOMITANTE	VARIABLE DE RESULTADO
Ziedonis 1991	Desipramina (150) o Amantadina (300) Placebo	DSM-III-R/SCID	30/33 31	3 días de abstinencia	12	PMM	CO: Aumento del % de CO negativos en las últimas 2 semanas en el grupo desipramina (42%) frente a los pacientes del grupo Placebo (6%) ($p < 0,01$). BDI: Mejores resultados en BDI en el grupo desipramina (media: 9) que en el grupo Placebo (media: 15).
Nunes 1995	Imipramina (150–300) Placebo	DSM-III-R/SCID	38/31	Consumo actual	12	Counselling Individual	CO: aumento no significativo de CO negativos durante tres semanas consecutivas en imipramina (26%) vs. Placebo (13%). HDRS: Sin efecto en el tratamiento de la depresión.
Cornelius 1998	Fluoxetina (20) Placebo	DSM-III-R/SCID	8/9	±9 días de abstinencia	12	Terapia de apoyo	CO, ASI, TLFB, AR: No se observaron diferencias significativas en el consumo de cocaína intra o intergrupos. BDI: La puntuación media en BDI empeoró 2,2 puntos en Placebo y mejoró 3,9 puntos en fluoxetina, sin significación estadística.
Schmitz 2001	Fluoxetina (40) Placebo	DSM-IV/SCID	34/34	Consumo actual	12	TCC y prevención de recaídas	CO: No diferencias significativas en CO negativos al final del tratamiento entre ambos grupos. HAMDD: Los síntomas depresivos remiten como una función del tiempo en tratamiento, sin diferencias significativas.
Mc Dowell 2005	Desipramina (300) Placebo	DSM-III-R /SCID, consulta con 2 expertos	55/56	Consumo actual	12	TCC y prevención de recaídas	TLFB, CO: Los grupos de tratamiento no mostraron diferencias en la tasa de respuesta. CGI, HAMDD: Desipramina se asoció con una mayor tasa de respuesta en los síntomas depresivos (51%, 28/55) que el placebo (32%, 18/56) ($p < 0,05$).
Ciraulo 2005	Nefazodona (200) Placebo	DSM-IV	34/ 35	Consumo actual	8	Counseling	CO: Promedio semanal de benzoilecgonina disminuyó más rápidamente en el grupo nefazodona que en el grupo placebo. Ambos grupos tuvieron una mejora equivalente en el estado de ánimo.
Asphar 2012	Mirtazapina (45) Placebo	DSM-IV	11/13	Consumo actual	12	Prevención de recaídas	CO / AR: El consumo de cocaína durante el periodo de tratamiento no difirió significativamente entre los grupos mirtazapina y placebo. HAMDD: Reducción significativa en la semana 1 en las puntuaciones HAMDD, tanto para la mirtazapina [$p = 0,002$] como para el grupo placebo [$p = 0,005$].
Oliveto 2012	Sertralina (200) Placebo	DSM-IV (SCID)	32/27	Consumo actual	12	TCC	CO/AR: 19 (70,3%) placebo y 17 (53,1%) sertralina experimentaron una recaída en el consumo. HAMDD: Las puntuaciones disminuyeron significativamente con el tiempo ($p < 0,0001$), pero sin diferencias entre los grupos ($p = 0,77$).
Mancino 2014	Sertralina (200) Placebo	DSM-IV (SCID)	23/27	Consumo actual	12	TCC	CO: La sertralina mostró un porcentaje global significativamente menor de muestras de orina positivas en comparación con placebo. HAMDD: las puntuaciones de depresión disminuyeron significativamente con el tiempo independientemente del grupo de tratamiento.
Raby 2014	Venlafaxina (300) Placebo	DSM-III-R/ SCID	66/66	Consumo actual	12	Prevención de recaídas	CO: No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento. La proporción de pacientes que alcanzaron tres o más semanas consecutivas de abstinencia confirmadas en orina fue baja (venlafaxina: 16%; placebo: 15%). HAMDD: La mejoría del estado de ánimo fue del 41% (26/64) en el grupo venlafaxina, y el 33% (22/66) en el grupo placebo.

Nota. AR: Consumo de cocaína auto informado; ASI: addiction severity index; BDI: Beck Depression Inventory; CGI: Clinical Global Impression Scale; CO: control de orina; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HAMDD: Hamilton depression rating scale; MC: Manejo de contingencias; PMM: Programa de mantenimiento con metadona; SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; TCC: Terapia Cognitivo Conductual; TLFB: time-line follow-back.

ficativas entre los antidepresivos no ISRS y el placebo ($n = 354$) (evidencia de muy baja calidad). En relación a la retención del tratamiento evaluada en dos ECA (McDowell et al., 2005; Raby et al., 2014), no se encontraron diferencias ($n = 241$) (evidencia de baja calidad).

- Recomendaciones

- Se recomienda el uso de antidepresivos distintos de los ISRS, principalmente antidepresivos tricíclicos, para mejorar los síntomas depresivos (recomendación fuerte).
- No se recomienda el uso de antidepresivos distintos de los ISRS para reducir el consumo de cocaína (abstinencia) (recomendación fuerte).
- No se recomienda el uso de antidepresivos distintos de los ISRS para reducir el craving (recomendación débil).
- No se recomienda el uso de antidepresivos distintos de los ISRS para mejorar la retención del tratamiento o reducir el abandono del tratamiento debido a efectos secundarios (recomendación débil).

Pacientes con trastorno depresivo y uso de nicotina

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 5.

Pregunta 6 de PICO. ¿La administración de antidepresivos distintos de los ISRS es eficaz para reducir el consumo de nicotina en pacientes con depresión y consumo de nicotina?

Tres ECA han comparado la efectividad de los antidepresivos no ISRS (bupropión) frente a placebo para el cese del tabaquismo medido por los niveles de monóxido de carbono exhalado (Catley et al., 2005; Evins et al., 2008; Schnoll et al., 2010). No se hallaron diferencias entre los dos grupos del estudio ($n = 306$) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- No se recomienda la administración de los antidepresivos no ISRS (bupropión) para reducir el consumo de nicotina (recomendación fuerte).

Tratamiento psicológico

Pregunta 7 de PICO. ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para reducir los síntomas depresivos o para reducir el consumo de alcohol en pacientes con depresión y consumo de alcohol?

El metaanálisis de Hobbs et al. (Hobbs, Kushner, Lee, Reardon y Maurer, 2011) informa de los efectos de 15 ensayos ECA publicados que examinaron el impacto de complementar el tratamiento para el trastorno por uso de alcohol con tratamiento farmacológico frente a terapia cognitivo-conductual (TCC) para la mejora de los síntomas de internalización concurrentes (ansiedad o depresión). La intervención de TCC tuvo una estimación del tamaño del efecto agrupado de Cohen $d = 0,66$, mientras que la medicación produjo una estimación más baja del tamaño

Tabla 5. Depresión y trastorno por uso de nicotina.

AUTORES	FÁRMACO UTILIZADO MG/DIA	DIAGNÓSTICO/ INSTRUMENTO	CASO/ CONTROL	CONSUMO AL INICIO DEL ECA	SEMANAS	TERAPIA CONCOMITANTE	VARIABLE DE RESULTADO
Brown 2007	Bupropion (150) Placebo	CES-D	108/157	Consumo actual	12	TCC	CMC: Bupropion mostró mejores resultados para fumadores en ambos tratamientos grupales intensivos.
Catley 2005	Bupropion (150) Placebo	CES-D	78/83	Consumo actual	7	Counselling y guía para dejar de fumar	CMC: (autoinformado/ CO): No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. El grupo placebo disminuye en mayor medida el consumo de nicotina.
Evins 2008	Bupropion (150) + NRT (21) / Placebo	DSM-IV/SCID	45/45	Consumo actual	13	TCC	TLFB/ CO: Las tasas de abstinencia al final del ensayo fueron 36% (37/97) en el grupo bupropion + NRT + TCC y el 31% (32/102) en el grupo placebo + NRT + TCC. No estadísticamente significativas.
Thorndike 2008**	Bupropion (150) Placebo	BDI	21/32	Consumo actual	12	TCC	CMC: Los fumadores con puntuaciones bajas en BDI son más propensos a mantener la abstinencia que aquellos con las puntuaciones altas en BDI a los 3 meses de seguimiento (37% vs 15%; OR 3,02) y a los 12m de seguimiento (27% vs 10%; OR, 3,77).
Schnoll 2010	Bupropion + NRT / placebo.	CES-D	28/27	Consumo actual	9	Counseling + NRT	CMC: No hubo un efecto principal de bupropion frente a placebo en la abstinencia (OR 1,36). Los pacientes con síntomas de depresión informaron significativamente menores tasas de abstinencia frente a los pacientes sin síntomas de depresión (OR = 0,14).

Nota. BDI: Beck Depression Inventory; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CMC: Concentración Monóxido de Carbono; CO: Monóxido de carbono; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; NRT parche transdérmico; OR: Odds ratio; SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; TCC: Terapia Cognitivo Conductual; TLFB: time-line follow-back.

**Análisis secundarios.

del efecto agrupado de $d = 0,24$ (evidencia de muy baja calidad). El metaanálisis de Riper et al. (2014) realizado en 12 estudios evaluó la efectividad de combinar la TCC y la entrevista motivacional (EM) (TCC/EM) para tratar el trastorno por consumo de alcohol concomitante y la depresión mayor en comparación con la atención habitual en un total de 1721 pacientes (grupo experimental 1026, grupo de control 695). Los efectos de la TCC/EM sobre la disminución de los síntomas de depresión en los controles fueron pequeños pero significativos en la posprueba (g de Hedge = 0,27; IC del 95 % 0,13 a 0,41; $p < ,001$). Cuando se evaluó el impacto de la TCC/EM sobre los síntomas depresivos durante el seguimiento (6 a 12 meses después del tratamiento), se encontró un tamaño del efecto similar ($g = 0,26$; IC del 95 % -0,01 a 0,54) (evidencia de calidad moderada).

En el estudio de Hobbs et al. (2011) con un total de tres estudios para el análisis del resultado del alcohol, el tamaño del efecto para la disminución del consumo de alcohol fue mayor para la TCC ($d = 0,29$) que para el tratamiento farmacológico ($d = 0,17$) pero las diferencias no fueron significativas (evidencia de baja calidad). En el metaanálisis de Riper et al. (2014), TCC/EM mostró un efecto pequeño pero significativo en la reducción del consumo de alcohol ($g = 0,17$). A los 6-12 meses de seguimiento, el efecto fue $g = 0,31$ (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol concurrente, tanto la farmacoterapia como la terapia cognitivo-conductual tienen efectos positivos sobre los síntomas de internalización (niveles de ansiedad y depresión) (recomendación débil).
- En pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol concurrente, tanto la farmacoterapia como la terapia cognitivo-conductual tienen efectos positivos para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 8 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento psicológico para reducir los síntomas depresivos o para reducir el uso de sustancias en pacientes con depresión y trastorno por uso de sustancias?*

Hesse et al. (2009) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar el tratamiento integrado de los trastornos por uso de sustancias y la depresión comórbida en comparación con un programa de tratamiento centrado únicamente en el trastorno por uso de sustancias (control). Para el resultado de mejoría de los síntomas depresivos evaluados con la Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión (HRSD), el efecto combinado fue $d = -4,6$ puntos en la HRSD para la condición experimental en comparación con el control (IC del 95 % -7,4 a 1,7), con una heterogeneidad moderadamente alta significativa en el resultado ($P = 0,61$, $p = ,05$) (evidencia de baja calidad). Para los estudios que informaron resultados del cuestiona-

rio de autoinforme para la depresión, el efecto combinado fue $d = -0,58$ (IC del 95 % -1,10 a -0,06). La heterogeneidad no fue significativa y de baja a moderada ($P = 0,46$, $p = ,14$) (evidencia de baja calidad). Respecto del resultado del porcentaje de días de abstinencia, la comparación favoreció el tratamiento con una diferencia media de 13,75 (IC del 95 % 0,51 a 22,99) ($P = 0,17$, $p = ,30$) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- La terapia psicológica para la depresión comórbida y el TUS es un enfoque prometedor, pero no está lo suficientemente respaldado empíricamente como una opción para mejorar los síntomas depresivos (recomendación moderada).

Conclusiones

Esta revisión evidencia que se ha realizado un pequeño número de ensayos doble ciego y controlados con placebo en pacientes con depresión y TUS con el objetivo de evaluar el impacto de la farmacoterapia tanto en los síntomas depresivos como en la reducción del consumo de sustancias. Varios ensayos clínicos han demostrado un efecto beneficioso de los antidepresivos sobre los síntomas del estado de ánimo en pacientes con TUS comórbido, pero aún no han podido establecer su eficacia sobre los resultados en el uso de sustancias debido a resultados inconsistentes.

Nuestros resultados sugieren que 1) en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol, se recomienda la administración de antidepresivos no ISRS en lugar de ISRS para mejorar los síntomas depresivos (recomendación fuerte). No se recomiendan antidepresivos ISRS (recomendación fuerte) ni antidepresivos no ISRS (recomendación débil) para reducir el consumo de alcohol; 2) en pacientes con depresión y trastorno por consumo de cannabis, no se recomienda el uso de venlafaxina (recomendación débil); 3) en pacientes con depresión y trastorno por consumo de cocaína, no se recomienda el uso de antidepresivos ISRS para mejorar los síntomas depresivos (recomendación débil) o para reducir el consumo de cocaína (recomendación fuerte). El uso de antidepresivos no ISRS solo se recomienda para mejorar los síntomas depresivos (recomendación fuerte); 4) no se recomienda la administración de bupropión para reducir el consumo de nicotina (recomendación fuerte); 5) respecto del tratamiento psicológico, en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol concurrente, tanto la farmacoterapia como la terapia cognitivo-conductual tienen efectos positivos en la internalización de los síntomas y en la reducción del consumo de alcohol (recomendación débil).

Muy pocos de los ensayos aleatorios realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto de la depresión como del uso de sustancias. En pacientes con depresión y consumo de cannabis, solo se ha

analizado la venlafaxina. Por tanto, es obligatoria la realización de más investigaciones en esta área y de estudios aleatorizados, multisitio con muestras generalizables para proporcionar evidencia más definitiva.

Reconocimientos

Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- Afshar, M., Knapp, C. M., Sarid-Segal, O., Devine, E., Colaneri, L. S., Tozier, L.,... Ciraulo, D. A. (2012). The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38, 181–186. doi:10.3109/00952990.2011.644002.
- Agabio, R., Trogu, E. y Pani, P. P. (2018). Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD008581. doi:10.1002/14651858.CD008581.pub2.
- Alías-Ferri, M., García-Marchena, N., Mestre-Pintó, J. I., Araos, P., Vergara-Moragues, E., Fonseca, F.,... Torrens, M. (2021). Cocaine and depressive disorders: When standard clinical diagnosis is insufficient. *Adicciones*, 33, 193-200. doi:10.20882/adicciones.1321.
- Altamura, A. C., Mauri, M. C., Girardi, T. y Panetta, B. (1990). Alcoholism and depression: A placebo controlled study with viloxazine. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 10, 293–298.
- Boschloo, L., Vogelzangs, N., Smit, J. H., van den Brink, W., Veltman, D. J., Beekman, A. T. y Penninx, B. W. (2011). 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). *Journal of Affective Disorders*, 131, 233–242. doi:10.1016/j.jad.2010.12.014.
- Caetano, R., Vaeth, P. A. C. y Canino, G. (2019). Comorbidity of lifetime alcohol use disorder and major depressive disorder in San Juan, Puerto Rico. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 80, 546–551. doi:10.15288/jsad.2019.80.546.
- Carey, T. L. (2019). Use of antidepressants in patients with co-occurring depression and substance use disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 250, 359–370. doi:10.1007/164_2018_162.
- Carton, L., Pignon, B., Baguet, A., Benradia, I., Roelandt, J.-L., Vaiva, G.,... Rolland, B. (2018). Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study. *Drug and Alcohol Dependence*, 187, 40–47. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.02.009.
- Catley, D., Harris, K. J., Okuyemi, K. S., Mayo, M. S., Pankey, E. y Ahluwalia, J. S. (2005). The influence of depressive symptoms on smoking cessation among African Americans in a randomized trial of bupropion. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 7, 859–870. doi:10.1080/14622200500330118.
- Ciraulo, D., Knapp, C., Rotrosen, J., Sarid-Segal, O., Ciraulo, A. M., LoCastro, J.,... Leiderman, D. (2005). Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction*, 100 (Supl. 1), 23–31. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00984.x.
- Compton, W. M., Thomas, Y. F., Stinson, F. S. y Grant, B. F. (2007). 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. *Archives of General Psychiatry*, 64, 830–842. doi:10.1001/archpsyc.64.5.566.
- Conner, K. R., Piquart, M. y Holbrook, A. P. (2008). Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 98, 13–23. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.05.005.
- Conner, K. R., Piquart, M. y Gamble, S. A. (2009). Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27, 127–137. doi:10.1016/j.jgde.2016.03.011.
- Cornelius, J. R., Salloum, I. M., Ehler, J. G., Jarrett, P. J., Cornelius, M. D., Black, A.,... Thase, M. E. (1997). Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 165–170.
- Cuenca-Royo, A. M., Torrens, M., Sánchez-Niubó, A., Suelves, J. M. y Domingo-Salvany, A. (2013). Psychiatric morbidity among young-adults cannabis users. *Adicciones*, 25, 45–53.
- Evins, A. E., Culhane, M. A., Alpert, J. E., Pava, J., Liese, B. S., Farabaugh, A. y Fava, M. (2008). A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 660–666. doi:10.1097/JCP.0b013e31818ad7d6.
- Farré, A., Tirado-Muñoz, J. y Torrens, M. (2017). Dual depression: A sex perspective. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 16, 180–186. doi:10.1097/ADT.0000000000000118.
- Gopalakrishna, G., Langendam, M. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M. y Leeftang, M. M. (2013). Guidelines for

- guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Gual, A., Balcells, M., Torres, M., Madrigal, M., Diez, T. y Serrano, L. (2003). Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: A randomized controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 619–625. doi:10.1093/alcalc/agg124.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. y Schünemann, H. J. (2008). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336, 924–926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Atkins, D., Brozek, J., Vist, G.,... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 395–400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
- Hernandez-Avila, C. A., Modesto-Lowe, V., Feinn, R. y Kranzler, H. R. (2004). Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28, 433–440. doi:10.1097/01.ALC.0000118313.63897.EE.
- Hesse, M. (2009). 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*, 9, 6. doi:10.1186/1471-244X-9-6.
- Hobbs, J. D. J., Kushner, M. G., Lee, S. S., Reardon, S. M. y Maurer, E. W. (2011). Meta-analysis of supplemental treatment for depressive and anxiety disorders in patients being treated for alcohol dependence. *American Journal on Addictions*, 20, 319–329. doi:10.1111/j.1521-0391.2011.00140.x.
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Lai, H. M. X. y Cleary, M. (2020). Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990-2019: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 266, 288–304. doi:10.1016/j.jad.2020.01.141.
- Iqbal, M. N., Levin, C. J. y Levin, F. R. (2019). Treatment for substance use disorder with co-occurring mental illness. *Focus*, 17, 88–97. doi:10.1176/appi.focus.20180042.
- Jiménez-Treviño, L., Velasco, Á., Rodríguez-Revuelta, J., Abad, I., De La Fuente-Tomás, L., González-Blanco, L., ... Sáiz, P. A. (2019). Factors associated with tobacco consumption in patients with depression. *Adicciones*, 31, 298–308. doi:10.20882/adicciones.1191.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259–1264. doi:10.1176/ajp.142.11.1259.
- Kranzler, H. R., Mueller, T., Cornelius, J., Pettinati, H. M., Moak, D., Martin, P. R.,... Keller, M. (2006). Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 13–20. doi:10.1097/01.jcp.0000194620.61868.35.
- Lai, H. M. X., Cleary, M., Sitharthan, T. y Hunt, G. E. (2015). Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 1990–2014. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.
- Levin, F. R., Mariani, J., Brooks, D. J., Pavlicova, M., Nunes, E. V., Agosti, V.,... Carpenter, K. M. (2013). A randomized double-blind, placebo-controlled trial of vendifaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction*, 108, 1084–1094. doi:10.1111/add.12108.
- Mancino, M. J., McGaugh, J., Chopra, M. P., Guise, J. B., Cargile, C., Williams, D. K.,... Oliveto, A. (2014). Clinical efficacy of sertraline alone and augmented with gabapentin in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34, 234–239. doi:10.1097/JCP.0000000000000062.
- Mason, B. J., Kocsis, J. H., Ritvo, E. C. y Cutler, R. B. (1996). A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA*, 275, 761–767. doi:10.1001/jama.275.10.761.
- McDowell, D., Nunes, E. V., Seracini, A. M., Rothenberg, J., Vosburg, S. K., Ma, G. J. y Petkova, E. (2005). Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: A placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 80, 209–221. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.03.026.
- McGrath, P. J., Nunes, E. V., Stewart, J. W., Goldman, D., Agosti, V., Ocepek-Welikson, K. y Quitkin, F. M. (1996). Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*, 53, 232–240.
- Moak, D. H., Anton, R. F., Latham, P. K., Voronin, K. E., Waid, R. L. y Durazo-Arvizu, R. (2003). Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 553–562. doi:10.1097/01.jcp.0000095346.32154.41.
- Nunes, E. V., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., Ocepek-Welikson, K., Stewart, J. W., Koenig, T.,... Klein, D. F. (1995). Imipramine treatment of cocaine abuse: Possible boundaries of efficacy. *Drug and Alcohol Dependence*, 39, 185–195. doi:10.1016/0376-8716(95)28955-6.
- Oliveto, A., Poling, J., Mancino, M. J., Williams, D. K., Thostenson, J., Pruzinsky, R.,... Kosten, T. R. (2012). Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent

- dent patients with depressive symptoms. *Addiction*, 107, 131–141. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03552.x.
- Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R. y Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 143–153. doi:10.1097/00004714-200104000-00005.
- Pettinati, H. M., Oslin, D. W., Kampman, K. M., Dundon, W. D., Xie, H., Gallis, T. L.,... O'Brien, C. P. (2010). A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *American Journal of Psychiatry*, 167, 668–675. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08060852.
- Raby, W. N., Rubin, E. A., Garawi, F., Cheng, W., Mason, E., Sanfilippo, L.,... Nunes, E. V. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *American Journal on Addictions*, 23, 68–75. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12065.x.
- Rappeneau, V. y Béro, A. (2017). Reconsidering depression as a risk factor for substance use disorder: Insights from rodent models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 303–316. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.001.
- Riper, H., Andersson, G., Hunter, S. B., de Wit, J., Berking, M. y Cuijpers, P. (2014). Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: A meta-analysis. *Addiction*, 109, 394–406. doi:10.1111/add.12441.
- Roy-Byrne, P. P., Pages, K. P., Russo, J. E., Jaffe, C., Blume, A. W., Kingsley, E.,... Ries, R. K. (2000). Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 129–136. doi:10.1097/00004714-200004000-00003.
- Roy, A. (1998). Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biological Psychiatry*, 44, 633–637. doi:10.1016/S0006-3223(98)00509-X.
- San, L. y Arranz, B. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- Schmitz, J. M., Averill, P., Stotts, A. L., Moeller, F. G., Rhoades, H. M. y Grabowski, J. (2001). Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 207–214. doi:10.1016/S0376-8716(00)00208-8.
- Schnoll, R., Martinez, E., Tatum, K. L., Weber, D. M., Kuzla, N., Glass, M.,... Leone, F. (2010). A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes and Control*, 21, 811–820. doi:10.1007/s10552-010-9507-8.
- Schuckit, M. A. (2006). Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*, 101 (Supl. 1), 76–88. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01592.x.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E.,... Guyatt, G. H. (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 336, 1106–1110. doi:10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- Sobell, L. y Sobell, M. (1992). Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. En R. Z. Litten y J. P. Allen (Eds.), *Measuring Alcohol Consumption* (pp. 41–72). Totowa, NJ: Humana Press.
- Tirado-Muñoz, J., Farré, A., Mestre-Pintó, J., Szerman, N. y Torrens, M. (2018). Dual diagnosis in depression: Treatment recommendations. *Adicciones*, 30, 66–76. doi:10.20882/adicciones.868.
- Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G. y Farre, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 1–22. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004.
- Torrens, M., Martínez-Sanvisens, D., Martínez-Riera, R., Bulbena, A., Szerman, N. y Ruiz, P. (2011). Dual diagnosis: Focusing on depression and recommendations for treatment. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 10, 50–59. doi:10.1097/ADT.0b013e318215f322.
- Torrens, M., Rossi, P. C., Martinez-Riera, R., Martinez-Sanvisens, D. y Bulbena, A. (2012). Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: Treatment in parallel systems or in one integrated system. *Substance Use and Misuse*, 47, 1005–1014. doi:10.3109/10826084.2012.663296.
- Vázquez, F. L., Torres, Á., Otero, P. y Díaz, O. (2011). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-IV axis I mental disorders among female university students. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199, 379–383. doi:10.1097/NMD.0b013e31821cd29c.
- Vergara-Moragues, E., González-Saiz, F., M. Lozano, O., Betanzos Espinosa, P., Fernández Calderón, F., Bilbao-Acebos, I.,... Verdejo García, A. (2012). Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: Substance-induced versus independent disorders. *Psychiatry Research*, 200, 734–741. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.043.
- Ziedonis, D. M. y Kosten, T. R. (1991). Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacology Bulletin*, 27, 337–343.

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use

ANA GONZÁLEZ-PINTO^{1*}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{1**}, IÑAKI ZORRILLA^{1*}, MIQUEL BERNARDO^{**}, MANUEL ARROJO^{***}, RUTH CUNIL^{****}, XAVI CASTELL^{*****}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, MARTA TORRENS^{*****}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{*****}, FRANCINA FONSECA^{*****}, BELÉN ARRANZ^{****}, MARINA GARRIGA^{**}, PILAR A. SÁIZ^{*****}, GERARDO FLÓREZ^{*****}, LUIS SAN^{****}.

¹Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

** Hosp. Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona, CIBERSAM, España.

*** Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

**** Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Universitat de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, España.

***** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela, España.

***** Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

***** Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM, Ourense, España.

Resumen

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en trastorno bipolar (TB) y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias (TUS) y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para hacer frente a los síntomas del uso de sustancias versus los síntomas de estado de ánimo en pacientes con estas afecciones concurrentes. Se utilizó la mejor evidencia de ensayos controlados aleatorizados para evaluar las opciones de tratamiento. La fuerza de las recomendaciones se describió mediante el enfoque GRADE. Muy pocos de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto de los síntomas de estado de ánimo como del uso de sustancias en pacientes con TB. No hay disponibilidad de ensayos clínicos para pacientes con TB que utilizan el cannabis. Algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de estado de ánimo sin beneficios para el uso de alcohol o sustancias ilícitas. Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de ácido valproico o naltrexona adyuvante para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol; 2) el tratamiento complementario con lamotrigina parece reducir los síntomas relacionados con la cocaína y, por tanto, es recomendable (fuerza moderada); y 3) la vareniclina es recomendable (débilmente) para mejorar la abstinencia de la nicotina. La terapia grupal integrada es el enfoque con más validación y eficacia sobre los resultados en el uso de sustancias cuando este uso es abordado durante la fase inicial de tratamiento.

Palabras clave: Trastorno bipolar; uso de sustancias; alcohol; cocaína; metanfetaminas; psicoestimulantes; nicotina.

Abstract

This review synthesizes the pharmacological and psychosocial interventions that have been conducted in comorbid bipolar disorder (BD) and substance use disorders (SUDs) while also providing clinical recommendations about which intervention elements are helpful for addressing substance use versus mood symptoms in patients with these co-occurring conditions. The best evidence from randomized controlled trials was used to evaluate treatment options. The strength of recommendations was described using the GRADE approach. Very few of the randomized trials performed so far have provided consistent evidence for the management of both mood symptoms and substance use in patients with a BD. No clinical trials are available for bipolar patients using cannabis. Some treatments have shown benefit for mood symptoms without benefits for alcohol or illicit substance use. Our results suggest that 1) we can (weakly) recommend the use of adjuvant valproate or naltrexone to improve symptoms of alcohol use disorder; 2) Lamotrigine add-on therapy seems to reduce cocaine-related symptoms and is therefore recommended (moderate strength); and 3) Varenicline is (weakly) recommended to improve nicotine abstinence. Integrated group therapy is the most-well validated and efficacious approach on substance use outcomes if substance use is targeted in an initial treatment phase.

Key words: Bipolar disorder; substance use; alcohol; cocaine; methamphetamine; psychostimulant; nicotine.

Recibido: Abril 2020; Aceptado: Febrero 2021.

Enviar correspondencia a:

Iñaki Zorrilla. Hospital Universitario Araba. UPV/EHU. CIBERSAM G10. Olaguibel 29, 01004, Vitoria, España.

E-mail: i.zorrilla@gmail.com

El trastorno bipolar (TB) tipo I y II tiene una prevalencia de 1,1% y 1,2%, respectivamente (Clemente et al., 2015). En estos pacientes el consumo o la dependencia de drogas de abuso son comorbilidades frecuentes. Según la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas 2002, la tasa de prevalencia de por vida de la comorbilidad de un trastorno por uso de alcohol y un trastorno por uso de sustancias (TUS) en pacientes con trastorno bipolar tipo I fue de 58% y 38%, respectivamente (Grant et al., 2005). En el estudio del área de captación epidemiológica (ECA) que evaluó la prevalencia de por vida de enfermedad mental y TUS concurrente en 20.291 sujetos, el 60,7% de los pacientes con TB tipo I y el 48% de los pacientes con TB tipo II tuvo un historial de TUS (Regier et al., 1990). Según los datos de la encuesta del ECA, era más probable un diagnóstico psiquiátrico de manía en las personas que abusan del alcohol que en las personas que no abusan del alcohol (razón de momios [RM] 6,2) (Helzer y Pryzbeck, 1988). El consumo de tabaco es el principal factor de mortalidad prevenible en los fumadores con TB, y las posibles soluciones a menudo son impedidas por prejuicios respecto del *craving*, posibilidades y riesgos para estos pacientes respecto del cese del tabaquismo (González-Pinto et al., 1998; Sarraamea et al., 2019).

Un gran conjunto de evidencia revela los efectos clínicos perjudiciales de un TUS comórbido sobre el TB y viceversa, incluyendo una alta tasa de recaída, recuperación más lenta de episodios (González-Pinto et al., 2010), alta impulsividad, peor adherencia y respuesta al tratamiento, mayor riesgo de episodios mixtos y de suicidio (González-Pinto et al., 2011a), mayor necesidad de hospitalización, peor funcionamiento y mayor impacto neuropsicológico (Balanza-Martínez, Crespo-Facorro, González-Pinto y Vieta, 2015; Colom, Vieta, Daban, Pacchiarotti y Sánchez-Moreno, 2006; Merikangas et al., 2007; Oquendo et al., 2010). En una muestra naturalista de pacientes con TB tipo I en la cual se examinó los resultados durante 10 años, los pacientes que tuvieron episodios mixtos con uso de alcohol o de otras sustancias tenían mayor riesgo de hospitalización y de tendencia suicida, en comparación con el grupo sin episodios mixtos (González-Pinto et al., 2010).

Por su prevalencia e impacto sobre la salud pública, la comorbilidad de TB y los trastornos por uso de sustancias es una de las patologías duales de mayor relevancia (Arias et al., 2017). Hasta la fecha, hay pocos datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre la eficacia y la seguridad de las sustancias psicoactivas en pacientes con TB y patología dual debido a las dificultades metodológicas, la complejidad clínica de los trastornos y las numerosas variables y comorbilidades asociadas. En este contexto, hay una creciente necesidad de contar con recomendaciones basadas en la evidencia para la toma de decisiones en la práctica clínica en casos con TB y un TUS concurrente.

Aunque varias revisiones y metaanálisis han informado los resultados de intervenciones en pacientes con TB y un TUS concurrente (Gold et al., 2018; Messer, Lammers, Müller-Siecheneder, Schmidt y Latifi, 2017; Post y Kalivas, 2013; Vornik y Brown, 2006; Yatham et al., 2018), que sabemos no existe una guía de práctica clínica con recomendaciones sobre el manejo farmacológico y psicológico de estos pacientes. Por tanto, esta guía tiene como fin proporcionar recomendaciones clínicas basadas en evidencia científica para ayudar a los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado de pacientes con patología dual en su proceso de toma de decisiones en la práctica clínica.

Métodos

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados [Oxman, Schünemann y Fretheim, 2006; Schünemann et al., 2008]) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con TB y un TUS?». La población objetivo de esta guía de práctica clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con TB y un TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). Dada la ausencia de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados, se excluyó el trastorno por consumo de opioides.

Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- (((("Bipolar Disorder"[Mesh] OR bipolar disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse")) AND ("sertindole" [Supplementary Concept] OR sertindole OR "sultopride" [Supplementary Concept] OR amisulpride OR "zotepine" [Supplementary Concept] OR zotepine OR Asenapine OR "Asenapine" [Supplementary Concept] OR aripiprazol OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept] OR paliperidone OR "quetiapine" [Supplementary Concept] OR quetiapine OR "ziprasidone" [Supple-

mentary Concept] OR ziprasidone OR “olanzapine” [Supplementary Concept] OR “olanzapine-fluoxetine combination” [Supplementary Concept] OR olanzapine OR “Risperidone” [Mesh] OR risperidone).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

- (((“Bipolar Disorder” [Mesh] OR bipolar disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)” [Mesh])) AND (“Alcohol Drinking” [Mesh] OR “Drinking Behavior” [Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse” [Mesh] OR “Marijuana Smoking” [Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders” [Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“oxcarbazepine” [Supplementary Concept] OR oxcarbazepine OR “Carbamazepine” [Mesh] OR carbamazepine OR “lamotrigine” [Supplementary Concept] OR lamotrigine OR “Valproic Acid” [Mesh] OR valproate OR divalproex OR “Lithium” [Mesh] OR lithium).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

- (((“Bipolar Disorder” [Mesh] OR bipolar disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)” [Mesh])) AND (“Alcohol Drinking” [Mesh] OR “Drinking Behavior” [Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse” [Mesh] OR “Marijuana Smoking” [Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders” [Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Disulfiram” [Mesh] OR disulfiram OR “Naltrexone” [Mesh] OR naltrexone OR “acamprosate” [Supplementary Concept] OR acamprosate OR “topiramate” [Supplementary Concept] OR topiramate OR “Bupropion” [Mesh] OR bupropion OR nicotine replacement therapy OR “varenicline” [Supplementary Concept] OR varenicline OR “varenicline Ncarbamoylglucuronide” [Supplementary Concept] OR clozapine).

Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

Evaluación de calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las re-

comendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) (Guyatt et al., 2011). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza. En aras de claridad, las recomendaciones se dividen aquí por sustancia.

Revisión y evaluación externas

La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (www.agreecollaboration.org).

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en un artículo publicado anteriormente por nuestro grupo (Arranz et al., 2022).

Resultados

Selección de estudios

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo 194 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 59 estudios. La selección definitiva incluyó 13 estudios. No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. Las Tablas 1 a 3 presentan un informe resumido de estos estudios.

Pacientes con TB y uso de alcohol

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 1 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento con ácido valproico adyuvante para reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Un ensayo controlado aleatorio (ECA) evaluó la administración de ácido valproico adyuvante *vs* placebo durante 24 semanas en 52 pacientes agudos con un diagnóstico de TB tipo I y dependencia al alcohol (Salloum et al., 2005). Los síntomas maníacos disminuyeron de forma importante en los dos grupos en tratamiento (78% en el grupo tratado con ácido valproico, 80% en el grupo tratado con placebo). Las puntuaciones en la Escala de manía Bech-Rafaelson (BRMS) disminuyeron en aproximadamente un 60%

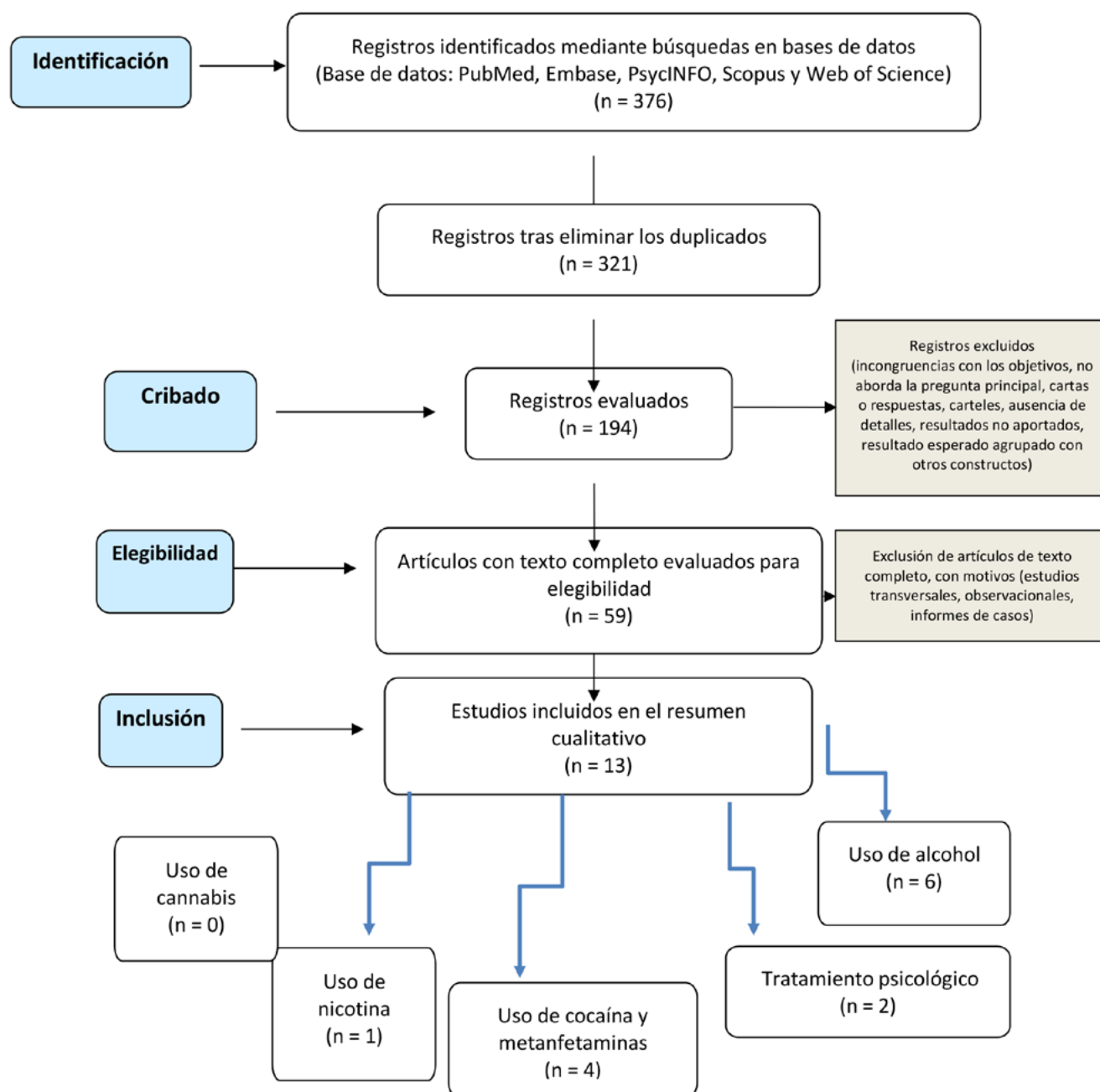


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

(evidencia de calidad moderada). De forma similar, la remisión de la depresión (Escala de calificación de depresión de Hamilton de 25 ítems, HAM-25) no mostró diferencias significativas entre los grupos del estudio (evidencia de calidad moderada). Respecto de la eficacia de ácido valproico en el consumo de alcohol, el 44% de los pacientes en el grupo tratado con ácido valproico informó tener días de consumo excesivo, en comparación con el 68% de los pacientes en el grupo tratado con placebo (evidencia de baja calidad). No se hallaron diferencias en el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol ni de número de bebidas por día de consumo excesivo de alcohol. El grupo tratado con ácido valproico tuvo menor número cumula-

tivo de días de consumo excesivo de alcohol en comparación con el grupo tratado con placebo (reducción media de 7,1 días) (evidencia de baja calidad). El ácido valproico también alargó el tiempo hasta recaída a consumo excesivo continuo a 93 días, en comparación con 62 días en el grupo de placebo, pero las diferencias no fueron significativas (evidencia de baja calidad). No se hallaron diferencias en las puntuaciones medias en la Escala de evaluación de la actividad global (EEAG) entre pacientes tratados con ácido valproico o con placebo.

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, se puede recomendar el uso de

Tabla 1. *Trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol.*

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	Tamaño muestra	Seguimiento	Variables de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Petrakis 2006	ECA Doble-Ciego Grupos Paralelos Tratamiento añadido	Trastornos del espectro psicótico: - ESQ - TEA - TB Y Dependencia de Alcohol	1. NTX. No se reporta dosis. 2. DIS 250 mg/día. 3. NTX + DIS. No se indica dosis. 4. DIS+ placebo. Se asume dosis de 250 mg/día. Pacientes con tratamiento estable: Litio 15%, ACOM 35%, AP típicos 28,7%, AP atípicos, 15% Trastornos del espectro no psicótico Y NO Dependencia de Alcohol	N=66 - 48 (73%) TB - 7 (11%) TEA - 11 (16%) ESQ	12 semanas	Variables primarias fueron de consumo de alcohol: - Timeline Follow-Back Interview semanal. - Craving: OQDS. - PANSS basal y cada 2 semanas. - Efectos adversos: Hopkins Symptom Checklist. Semanal.	- Muestra pequeña. - No subanálisis por grupos diagnósticos. Al ser el TB el principal, asumimos para este diagnóstico todos los resultados, con los sesgos consiguientes. - Los dos grupos de DIS son abiertos, no ciego. - Es un análisis post hoc de Petrakis et al., Biol Psychiatry 2005. En él artículo se evaluaba la eficacia de las 4 ramas de tratamiento en todos los pacientes con trastornos psiquiátricos. En este artículo se subdivide la muestra en pacientes con trastornos psicóticos y no psicóticos y se comparan los resultados. - Hay 4 grupos de tratamiento. Al realizar los análisis a pares, se repiten los grupos de cada tratamiento por lo que se produce un sesgo de proporcionar un mayor peso a estas muestras.
Salloum 2005	ECA Doble-Ciego Grupos Paralelos Tratamiento añadido Hospitalizados (61%) y ambulatorios (39%). Único centro	Dependencia de alcohol y un episodio afectivo concurrente de un TB tipo I (maníaco, mixto o depresivo)	1. VAL. 750 mg/día, y se incrementó en función de tolerabilidad hasta niveles de 50-100 ug/ml 2. Placebo - Litio en todos los pacientes y posteriormente aleatorizados al tratamiento añadido. - Medicación de rescate: PFZ, BZT, SERT, TRZ Intervención psicosocial.	N=59 Valproato = 29 Placebo = 30	24 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back. - Proporción de días de consumo elevado de alcohol (>4 UBEs para mujeres y >5 UBEs para varones). - El número de UBEs por cada día de consumo elevado. - Proporción de días con consumo de alcohol. - Número de UBEs por cada día de consumo de alcohol. - Tiempo hasta la recaída en consumo elevado continuado. Variables clínicas: - Remisión de la manía (<7 en BRMS). - Remisión de la depresión (<7 en HAM-25). - Niveles de GGT y transaminasas.	- Mejorías en algunas de las variables de consumo en el grupo de VAL sin mejora en las variables de estado de ánimo. - Tamaño muestral reducido. - Heterogeneidad de los pacientes al presentarse con diferentes tipos de episodio, pero el tamaño muestral es demasiado pequeño como para permitir subanálisis en función del tipo de episodio. - Tasa de abandonos importante: 62%. Solo 20 sujetos completaron el estudio, 12 (44%) del grupo VAL y 8 (32%) del grupo de placebo.
Sherwood Brown 2008	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB - tipo I (50/102) - tipo II (52/102) Y abuso (3/102) dependencia (99/102) de alcohol, con consumo en los 14 días previos	1. QUET hasta 600 mg/día 2. Placebo El 50% de QUET y el 68% de placebo no tomaban ninguna medicación concomitante. Entre los que sí: Litio 13,5% y 4% ACOM 25% y 18% AD 38,5% y 28% No se menciona ninguna psicoterapia o tratamiento psicosocial concomitante.	N=102 QUET=52 Placebo=50	12 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back. Craving: PACS. Variables afectivas: HAM-D, YMRS. Efectos adversos de antipsicóticos: AIMS, SAS, BAS.	- No se observaron diferencias en el consumo. Solo mejoría en los síntomas depresivos. - Cierta heterogeneidad de la muestra con una mayoría de pacientes (aprox. 80%) en episodio depresivo, alrededor de un 10% en eutimia, y algo menos de un 10% en episodio maníaco o mixto. Esto podría explicar que mejoren las variables de depresión y no las de síntomas maníacos. - Se describe con detalle el procedimiento para la titulación lenta. Sin embargo, ningún dato de la dosis final real, de la dosis media, de los abandonos. - Análisis estadístico complejo "random regression analysis". - El 50% de los de QUET y el 68% de los de placebo no tomaban ninguna medicación concomitante.

Tabla 1. (cont.)

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	Tamaño muestra	Seguimiento	Variables de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Sherwood Brown 2009	ECA	TB	1. NTX 50 mg/día 2. Placebo	N=43	12 semanas	- MINI	- Tamaño muestral pequeño que ha podido influir en los resultados en los que detectan una tendencia a favor del tratamiento pero sin significación estadística ($p=0,10$).
	Doble-Ciego Grupos paralelos	- tipo I (31/43) - tipo II (12/43), depresivo/mixto	Tratamiento de base para el TB:	NTX=20 Placebo=23		Variables de consumo: Método del Time line follow-back.	- Un único centro.
	Tratamiento añadido Ambulatorio	Y	- Litio: 9,3% - VAL: 11,6% - LAM: 4,7% - OXC: 2,3% - AP: 11,6% - AD: 37,2% - Sedantes/hipnóticos: 16,3%			Se utilizan: - Días de consumo - Días de consumo elevado - Addiction Severity Index - Enzimas hepáticas - PACS	- Análisis estadístico complejo: "random regression analysis".
	Único centro	Dependencia de alcohol, con consumo de al menos 5 bebidas en los 7 días previos					
			Medicación concomitante según algoritmo de Texas.			Variables afectivas: - IDS-SR30, HAM-D, YMRS, PRD-III	
			16 sesiones TCC				
Stedman 2010	ECA	TB tipo I (episodio actual maníaco, hipomaniaco, depresivo o mixto)	1. QUET 300-800 mg/día 2. Placebo	N=328	12 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back.	- Es el estudio con el mayor tamaño muestral de los incluidos y es multicéntrico.
	Doble-Ciego Grupos paralelos	Y	Tratamientos concomitantes:	QUET=159 Placebo=169		Variable principal: cambio en la proporción de días de consumo elevado. Variables secundarias: - Cambio en la proporción de días sin consumo - Número medio de UBEs/día - Tiempo hasta las 2 primeras semanas de abstinencia de alcohol - Cantidad de cigarrillos/día - Cambio en la GGT - OCDS - BSCS	- Adecuado control de tratamientos concomitantes, tanto farmacológicos (mayor homogeneidad) como psicoterapéuticos (que se prohíbe su inicio durante el ensayo).
	Tratamiento añadido Ambulatorio.	Dependencia de alcohol con historia reciente de consumo elevado definida como un mínimo de 4 UBEs/día para mujeres o 5 UBEs/día para varones en al menos 10 de los 28 días previos a la inclusión	- AC - PAR hasta 25 mg/día - HAL. Todos los pacientes tratados con litio o VAL, y en niveles terapéuticos, desde la fase de screening previa a la aleatorización.				- Heterogeneidad en el tipo de episodios afectivos, que podían ser de cualquier tipo, aunque predominaban los depresivos o mixtos (85%). - Elevada tasa de abandonos (57%) sobre todo por efectos adversos.
	Multicéntrico (43 centros USA)					Variables afectivas: YMRS, MADRS, CGI-S, CGI-I, HAM-A	
						Otras variables: - Q-LES-Q, SDS	
Tolliver 2012	ECA	TB	1. ACAM 1998 mg/día 2. Placebo	N=30	8 semanas	Variables de consumo: Time line follow-back.	- Tamaño muestral muy reducido.
	Doble-Ciego Grupos paralelos	- tipo I (13/30) - tipo II (17/30)	Tratamiento estabilizante sin cambios durante al menos un mes.	ACAM=14 Placebo=16		Variables primarias: - Tiempo hasta el primer día de consumo - Tiempo hasta el primer día de consumo elevado (definido como ≥ 4 UBEs/día para mujeres y ≥ 5 UBEs/día para varones).	- Un único centro.
	Tratamiento añadido Ambulatorio	Y	Tratamiento concomitante: - Litio: 7/30 - Anticomiciales: 21/30 - AP: 15/30 - AD: 15/30 - BZD: 4/30			Otras variables: - OCDS: - Biomarcadores de consumo de alcohol	- Heterogeneidad importante en los tratamientos de base. La mitad de la muestra tomaba antidepresivos de mantenimiento.
		Dependencia de alcohol, con consumo en los 90 días previos.				Variables afectivas y generales: YMRS, MADRS, CGI-S, CGI-I	- Heterogeneidad en el estado afectivo de los sujetos. Se excluían aquellos con síntomas afectivos graves y debían llevar un tratamiento farmacológico sin cambios, con lo que se asume un nivel de síntomas afectivos bajo, pero sin especificar episodio o polaridad.
			Intervención psicosocial semanal breve ("counseling").				- Los resultados no observan diferencias excepto en un outcome secundario, que es un análisis post-hoc de la mejoría en la CGI-Consumo de sustancias en la última semana del ensayo.

Nota. AC: Anticolicinéticos; ACAM: Acamprosato; ACOM: Anticomiciales; AD: Antidepresivos; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AP: antipsicóticos; BAS: Barnes Akathisia Scale; BRMS: Bech-Rafaelsen Mania Scale; BSCS: Brief Substance Craving Scale; BZD: Benzodicepina; CGI-I: Impresión clínica global-Mejoría; CGI-S: Impresión clínica global-Gravedad; DIS: Disulfiram; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; GGT: gamma glutamyl-transferasa; HAL: Haloperidol; HAM-A: Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D: 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HAM- 25: 25-item Hamilton Rating Scale for Depression; IDS-SR30: Inventory of Depressive Symptomatology Self Report 30-item version; ESQ: Esquizofrenia; LAM: Lamotrigina; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; NTX: Naltrexona; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking and Abstinence Scale; OXC: Oxcarbazepina; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; PANSS: Psychotic Positive and Negative Symptom Scale; PAR: Paroxetina; PRD-III: Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; QUET: Quetiapina; SAS: Simpson-Angus Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SERT: Sertralina; TB: Trastorno Bipolar; TCC: Terapia Cognitivo-conductiva; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TRZ: Trazodona; VAL: Valproato; YMRS: Young Mania Rating Scale.

ácido valproico adyuvante para reducir el número de días de consumo excesivo de alcohol (recomendación débil).

- Según el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos, el ácido valproico no debe recetarse a mujeres en edad fértil que no participan en un programa de prevención del embarazo, ni debe usarse durante el embarazo. Los fetos expuestos al ácido valproico en el vientre tienen riesgo de sufrir malformaciones y problemas de desarrollo (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>).

Pregunta 2 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con quetiapina para disminuir los síntomas del TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Dos ensayos de 12 semanas de duración aleatorizados y controlados con placebo evaluaron el tratamiento adyuvante con quetiapina en pacientes ambulatorios con TB (Sherwood Brown, Garza y Carmody, 2008; Stedman et al., 2010). En el resultado de mejora de los síntomas, incluyendo síntomas maníacos evaluados con la Escala de manía de Young (YMRS), síntomas depresivos evaluados con la Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HRSD) de 17 ítems, y síntomas de ansiedad evaluados con la Escala de calificación de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) y la Escala de impresión clínica global (CGI), no se hallaron diferencias significativas entre quetiapina y placebo (evidencia de calidad moderada). En los resultados de consumo de alcohol, como el porcentaje de días de consumo excesivo, reducción en la cantidad de días de consumo por semana, porcentaje de días de abstinencia, reducción en el número de bebidas por día de consumo de alcohol, cambios en las escalas de *craving* de alcohol, y disminución de la puntuación en la Escala de componentes obsesivo-compulsivos de la bebida (OCDS), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre quetiapina y placebo (evidencia de calidad baja/moderada). Además, las diferencias en las variables pragmáticas y de funcionalidad evaluadas con el Cuestionario sobre calidad de vida: satisfacción y placer (Q-LES-Q) y el Inventario de discapacidad de Sheehan (SDI) no fueron significativas (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento adyuvante con quetiapina para mejorar los síntomas clínicos, reducir el consumo de alcohol o mejorar la funcionalidad.

Pregunta 3 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con acamprosato para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo*

de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?

En un ECA, 30 adultos que cumplían los criterios para TB tipo I o II y dependencia al alcohol concurrente fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento complementario con acamprosato o placebo mientras continuaban su tratamiento con medicamentos estabilizantes del estado de ánimo (Tolliver, Desantis, Brown, Prisciandaro y Brady, 2012). Los pacientes tuvieron un seguimiento durante ocho semanas. Las mejoras en los síntomas maníacos y depresivos, según los instrumentos YMRS y Escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión, MDRS) y los cambios en la escala CGI fueron similares entre los brazos experimental y de control (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados para la evaluación del consumo de alcohol (porcentaje de días de abstinencia, porcentaje de días de consumo, reducción de la puntuación en el cuestionario OCDS, niveles de gamma-glutamilo transferasa [GGT] y puntuación en la escala CGI-sustancias) (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento complementario con quetiapina para mejorar los síntomas clínicos, reducir el consumo de alcohol o mejorar la funcionalidad.

Pregunta 4 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

En un ECA, 50 adultos ambulatorios con TB tipo I o II y dependencia al alcohol concurrente con consumo activo de alcohol fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento complementario con naltrexona (50 mg/día) o placebo durante 12 semanas (Sherwood Brown et al., 2009). Respecto de los síntomas maníacos, la disminución en la puntuación en la escala YMRS fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con naltrexona; respecto de los síntomas depresivos, la disminución en la puntuación en la Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HRSD) no fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con naltrexona (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre naltrexona y placebo para las siguientes variables de los resultados relacionados con el consumo de alcohol: ningún día de consumo en la semana 12 (33,1% vs 7,3%), reducción en el número de bebidas por día de consumo (63,4% vs 32,8%), reducción en los niveles de GGT desde el inicio del estudio hasta la semana 12 (15,8% vs 3,7%), total de días de abstinencia (12 veces más alto en el grupo de naltrexona) y número de días de consumo excesivo (8,82 veces menor en el grupo de naltrexona)

(evidencia de baja o muy baja calidad). No se hallaron diferencias entre los grupos en tratamiento con naltrexona o placebo en otras variables, como el porcentaje de pacientes con ningún día de consumo, la reducción de la puntuación en la Escala de *craving* de alcohol de Penn (PACS) en la semana 12, el número máximo de días consecutivos de abstinencia y la puntuación final en el cuestionario OCDS.

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento adyuvante con naltrexona para aliviar los síntomas maníacos o depresivos.
- Se puede recomendar el tratamiento adyuvante con naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 5 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Un ECA de 12 semanas con 251 pacientes con trastorno mayor del eje I (66 pacientes con trastorno del espectro psicótico, 48 [73%] de los cuales con TB) identificó dependencia al alcohol (Petrakis, Nich y Ralevski, 2006). Se realizó una aleatorización abierta a disulfiram 250 mg o no disulfiram o no disulfiram y aleatorización a naltrexona 50 mg o placebo de diseño doble ciego, resultando en los siguientes grupos: naltrexona solo, placebo solo, disulfiram y naltrexona, o disulfiram y placebo. Las medidas de consumo de alcohol fueron los resultados primarios. No hubo diferencias significativas entre disulfiram y placebo en el número máximo de días consecutivos de abstinencia, total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo (≥ 5 unidad de bebida estándar [UBE]) y puntuación en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram complementario para aliviar los síntomas de dependencia al alcohol.

Pregunta 6 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram y naltrexona para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Se extrajeron y analizaron los datos del mismo ECA para disulfiram adyuvante *vs* placebo en las medidas de consumo de alcohol (Petrakis et al., 2006) para determinar la efectividad de disulfiram y naltrexona *vs* placebo. El número máximo de días consecutivos de abstinencia fue más alto en el grupo de disulfiram y naltrexona, en comparación con placebo (evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, los resultados para el total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo (≥ 5 UBE), y puntuación to-

tal en el cuestionario OCDS fueron similares (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no hay evidencia suficiente para hacer alguna recomendación sobre el uso de disulfiram adyuvante y naltrexona para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

Pregunta 7 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona *vs* disulfiram para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

La comparación de los brazos de naltrexona *vs* disulfiram del ECA antes mencionado de 12 semanas con pacientes con TB y dependencia al alcohol (Petrakis et al., 2006), no mostró diferencias significativas entre ambas drogas en los resultados de consumo de alcohol, incluyendo el total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo (≥ 5 UBE), y puntuación total en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram en lugar de naltrexona y viceversa para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

Pregunta 8 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona *vs* disulfiram y naltrexona para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

La comparación de los brazos de naltrexona *vs* disulfiram combinado con naltrexona del ECA de 12 semanas con pacientes con TB y dependencia al alcohol concurrente (Petrakis et al., 2006) no mostró diferencias estadísticamente significativas para el resultado de consumo de alcohol (número máximo de días consecutivos de abstinencia, número de días de consumo excesivo de alcohol y puntuación en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de naltrexona *vs* disulfiram y naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

Pregunta 9 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram *vs* disulfiram y naltrexona para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Según los datos del ECA de 12 semanas de pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente (Petrakis et al., 2006), la comparación de los brazos de disulfiram *vs* disulfiram combinado con naltrexona para mejorar los resultados del consumo de alcohol (número máximo de días consecutivos de abstinencia, número de días de consumo excesivo de alcohol y puntuación en el cuestionario OCDS) no mostró diferencias estadísticamente significativas (evidencia de muy baja calidad).

- **Recomendaciones**

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram *vs* disulfiram y naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

Pacientes con TB y consumo de cocaína, metanfetaminas o psicoestimulantes

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 2.

Pregunta 10 de PICO. *¿La administración de antidepresivos ISRS es eficaz para reducir los síntomas de depresión, para reducir el consumo de cocaína o para mejorar las variables pragmáticas y funcionales en pacientes con depresión y consumo de cocaína?*

La eficacia del tratamiento complementario con citicolina *vs* placebo en pacientes con TB y dependencia a la cocaína fue evaluada en un ensayo de 12 semanas con 44 pacientes ambulatorios (22 depresivos, 17 maníacos/hipomaníacos, 5 eutímicos). El resultado primario fue la evaluación de la memoria, pero también se evaluaron el estado de ánimo y el uso de cocaína. Los resultados se midieron con los instrumentos Inventario de sintomatología depresiva autoinformado (IDS-SR), YMRS, análisis de cocaína en orina y Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT). No se hallaron diferencias entre los grupos tratados con citicolina y placebo en las puntuaciones de las escalas de sintomatología depresiva o maníaca (evidencia de muy baja calidad). Respecto del consumo de cocaína, el grupo tratado con citicolina mostró una mejora del análisis de cocaína en orina (evidencia de muy baja calidad). Además, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con citicolina y el grupo tratado con placebo en los resultados en el RAVLT (número total de palabras, listado de palabras alternativas y recuerdo diferido) (evidencia de muy baja calidad).

- **Recomendaciones**

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de cocaína concurrente, no se puede recomendar el uso de terapia complementaria con citicolina para mejorar los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de cocaína o las variables pragmáticas y de funcionalidad.

Pregunta 11 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con citicolina para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de metanfetaminas o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y uso de metanfetaminas?*

Es común el trastorno por consumo de metanfetaminas; las personas con trastornos del estado de ánimo, en particular TB, tienen altas tasas de dependencia de las metanfetaminas. En un ECA, 48 pacientes ambulatorios con TB tipo I y II, trastorno afectivo sin especificación, trastorno depresivo esquizoafectivo o trastorno depresivo mayor y dependencia de las metanfetaminas fueron aleatorizados a citicolina (2000 mg/día) o placebo durante 12 semanas (Sherwood-Brown y Gabrielson, 2012a). Se evaluó el estado de ánimo con el Inventario de sintomatología depresiva-versión clínica (IDS-C) y la cognición con el Test de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTL). El uso de drogas se detectó mediante pruebas de detección de drogas en orina. La puntuación media en la escala IDS-SR fue 6,9 veces menor en el grupo tratado con citicolina *vs* placebo (evidencia de muy baja calidad). En cuanto al uso de metanfetaminas, el grupo de citicolina mostró mejora en las pruebas de detección de metanfetaminas en orina (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de citicolina y placebo en las puntuaciones en el test HVLTL.

- **Recomendaciones**

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de metanfetaminas concurrente, no se puede recomendar el tratamiento complementario con citicolina para aliviar los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de metanfetaminas o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad.

Pregunta 12 de PICO. *¿Es efectivo el tratamiento adyuvante con lamotrigina para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de cocaína o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de cocaína?*

La lamotrigina parece ser útil para los síntomas depresivos y para prevenir la recaída en TB. Se realizó un ECA de 10 semanas con lamotrigina con 120 pacientes ambulatorios con TB, estado depresivo o mixto y dependencia de la cocaína (Sherwood Brown, Sunderajan, Hu, Sowell y Carmody, 2012b). El consumo de cocaína se cuantificó cada semana mediante pruebas de detección de drogas en orina y el método de calendario de seguimiento de línea de tiempo (TLFB). El estado de ánimo se cuantificó mediante la escala HDRS, el Inventario rápido de autoinforme de sintomatología depresiva (QIDS-SR) y la escala YMRS. El *craving* de cocaína se evaluó mediante el Cuestionario de craving de cocaína. La adherencia se midió mediante las pastillas dispensadas y devueltas. No se hallaron diferencias entre lamotrigina y placebo respecto de los síntomas maníacos o depresivos (evidencia de calidad moderada). No hubo diferencias entre los grupos respecto del porcen-

Tabla 2. Trastorno Bipolar y Trastorno por uso de estimulantes.

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	EXP(N)/COMP(N)	Seguimiento	Variables de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Sherwood Brown 2007	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (35/44) TB II (3/44) TEA, tipo bipolar (6/44) Y Abuso o Dependencia de cocaína, En recuperación temprana (1-12 semanas abstención). 17 en (hipo)manía 22 en depresión y 5 eutímicos.	1. Cliticolina 2000 mg/d (titulación progresiva alcanzando esta dosis en la semana 6) 2. Placebo No se especifica la medicación concomitante, pero sí los fármacos que se modificaron a lo largo del ensayo.	N=44 Cliticolina=23 Placebo=21	12 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis - Consumo referido Variables afectivas: - IDS-SR, YMRS Otras variables: - Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) - Efectos adversos: PRD-III	- Tamaño muestral pequeño. - Un único centro. - Diferencias entre los grupos a pesar de la aleatorización: entraron más pacientes en fase depresiva en el grupo de cliticolina que en el de placebo (15 vs 7). - Heterogeneidad en el estado afectivo de los pacientes incluidos. - Los resultados llaman la atención por la respuesta tan clara y positiva, tanto en términos de consumo como en una variable cognitiva.
Sherwood Brown 2012	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (59/112) TB II (42/112) TB no esp. (11/112) episodio actual depresivo/ mixto (el 90% entraron en depresión) Y Dependencia de cocaína, - AP: 4 Con consumo activo (en los 14 días previos)	1. Lamotrigina 200 mg/día (titulación estándar) 2. Placebo Tratamiento concomitante pero no era obligatorio: - Litio: 7 - AD: 20 - AP: 4 - Sedantes/ansiolíticos: 9	N=112 Lamotrigina=55 Placebo=57	10 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back. Variable principal: Urinoanálisis CCQ Variables afectivas: - HAM-D, QIDS-S, YMRS, PRD-III. Variables de tratamiento: Efectos adversos: PRD-III Recuento de pastillas.	- Un único centro. - El 70% usan la cocaína en forma de "Crack". - Se especifica adecuadamente la aleatorización y el cálculo del tamaño muestral. - Muchos pacientes no recibían un tratamiento de base para el TB, y, especialmente, es bajo el número de pacientes que reciben litio o AP. - Análisis estadístico complejo "random regression analysis". - El resultado positivo es en una variable secundaria (gasto en cocaína) referida por el paciente. En cambio, la variable principal y las variables afectivas no fueron positivas.
Sherwood Brown 2012	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (6/48) TB II (4/48) TB no esp. (7/48), episodio actual depresivo TDM (31/48) Y Dependencia de metanfetaminas, con consumo en las últimas 2 semanas.	1. Cliticolina 2000 mg/d (en titulación progresiva en 6 semanas). 2. Placebo Medicación concomitante, la mayor parte antidepresivos, 2 litio, 4 ACOM, 1 AP	N = 48 Cliticolina = 28 Placebo = 20	12 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis - Consumo referido. Variables afectivas: - IDS-C Variables cognitivas: - Memoria: Hopkins Auditory Verbal Learning Test.	- Tamaño muestral pequeño. - Un único centro. - Limitación muy importante: Solo 1/3 de la muestra con TB. - Tasa elevada de abandonos, aunque más elevada en el grupo placebo (completaron el 14% de placebo y el 41% de cliticolina). - El grupo de cliticolina recibía más antidepresivos a nivel basal, lo que podría explicar el resultado de una mejoría en los síntomas depresivos en ese grupo, aunque no hubo incrementos en las dosis de dichos antidepresivos. - El resultado positivo quizá era más plausible en el aspecto cognitivo, en el que no lo ha sido, y en cambio, lo ha sido en los síntomas depresivos.
Neitek 2008	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Dos centros	TB tipo I: 79/94 TB tipo II: 15/94 episodio actual maníaco, hipomaniaco o mixto (YMRS > 9) Y Dependencia de cocaína o metanfetaminas, con craving (SCQ-10 > 10).	1. QUET: 100-600 mg/día 2. RIS: 1-6 mg/día -6/94 con estabilizante -13/94 estabilizante + AD	N = 80 Quetiapina = 42 Risperidona = 38	20 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis (semanales) - SCQ-10 Variables afectivas: - YMRS - IDS-C Variables de tratamiento: - Efectos adversos: PRD-III:	- Muestra demasiado pequeña (no hay un análisis de potencia) para detectar diferencias significativas entre dos tratamientos activos. - No hay una rama placebo para interpretar adecuadamente el efecto de la intervención. - Escasa inclusión de sujetos: 651 pasan el screening, y luego solo 80 llegan a aleatorizarse y tomar al menos una dosis de tratamiento. - Muy elevada tasa de pérdidas: solo el 15% de los sujetos completaron las 20 semanas de tratamiento. - Astra-Zeneca proporcionó la Quetiapina.

Nota. ACOM: Anticomiciales; AD: Antidepresivos; AP: antipsicóticos; CCQ: Cocaine craving questionnaire; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report 30-item version; PRD-III: Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale; QIDS-S: quick inventory of depressive symptomatology-SR; QUET: Quetiapina; RIS: Risperidona; SCQ-10: Substance craving questionnaire; TB: Trastorno Bipolar; TDM: Trastorno Depresivo Mayor; YMRS: Young Mania Rating Scale.

taje de resultados positivos en las pruebas de detección de cocaína en orina y las puntuaciones en el Cuestionario de craving de cocaína (CCQ). Sin embargo, los dólares gastados en cocaína mostraron una diferencia significativa entre los grupos tanto en el efecto inicial como en el efecto semanal (evidencia de calidad moderada). La adherencia fue de 92 % con lamotrigina y de 93 % con placebo (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de cocaína concurrente, se puede recomendar la terapia complementaria con lamotrigina para aliviar los síntomas relacionados con el consumo de cocaína (recomendación moderada).

Pregunta 13 de PICO. ¿El tratamiento adyuvante con quetiapina vs risperidona es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de psicoestimulantes o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de psicoestimulantes?

Se realizó un ECA con 80 pacientes ambulatorios con TB (tipo I, tipo II, episodio actual maníaco, hipomaníaco o mixto) y dependencia concurrente de cocaína o metanfetaminas, con tratamiento complementario de quetiapina (100-600 mg/día) o risperidona (1-6 mg/día) (Nejtek et al., 2008). Se realizó seguimiento a los pacientes durante 20 semanas. Los síntomas depresivos y maníacos mejoraron en los dos grupos de quetiapina y risperidona (grupo de control) según la evaluación mediante los instrumentos IDS-30 y YMRS, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (evidencia de muy baja calidad). Además, no se observaron diferencias entre quetiapina y ris-

peridona en la mejora del consumo de psicoestimulantes mediante pruebas de drogas en orina (evidencia de baja calidad). También fueron similares los efectos secundarios evaluados con la Escala de psicobiología de la recuperación de la depresión III - síntomas somáticos (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de psicoestimulantes concurrente, no se puede recomendar la terapia complementaria con quetiapina o risperidona para reducir los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de psicoestimulantes o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad.

Pacientes con TB y uso de nicotina

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.

Pregunta 14 de PICO. ¿El tratamiento adyuvante con vareniclina es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de nicotina o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de nicotina?

Un ECA evaluó la eficacia de vareniclina vs placebo durante 12 semanas en 69 pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica con motivación para dejar de fumar (Chengappa et al., 2014). No se informaron mejoras diferenciales a favor de la vareniclina en las puntuaciones de los síntomas depresivos (MDRS), ansiosos (HAM-A), maníacos (YMRS) y en el CGI (evidencia de baja calidad). El resultado primario del estudio fue la abstinencia de la nicotina, definida como 7 días de abstinencia según autoinforme y

Tabla 3. Trastorno bipolar y Trastorno por uso de nicotina.

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	EXP(N)/COMP(N)	Seguimiento	Variables de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones/Sesgos
Chengappa 2014	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio 2 centros	TB tipo I (49/60) TB tipo II (5/60) TB NE (6/60), en eutimia (MADRS y YMRS < 9), o sin cambios en tratamiento farmacológico en las últimas 8 semanas, y sin descompensación en los últimos 6 meses Y Fumador de >10 cig /día, con CO expirado > 10 ppm.	1. Vareniclina. Titulación standard 2. Placebo No datos de tratamientos concomitantes 15 minutos de cada visita counseling para dejar de fumar en todos los participantes	N = 60 Vareniclina = 31 Placebo = 29	12 semanas de tratamiento Y hasta 24 semanas de seguimiento	Variable Principal: Inicio de abstinencia: 7 días sin fumar, referido por el paciente y verificado por niveles de CO expirado < 10 ppm a las 12 semanas. Otras variables: - 4 semanas consecutivas de abstinencia (también reportado y verificado por niveles de CO). - Mantenimiento de la abstinencia a las 24 semanas entre aquellos que abandonaron el consumo en las 12 semanas.	- Aunque los datos de eficacia a corto plazo son muy favorables a la vareniclina, a medio plazo no lo son tanto: 9 de 15 pacientes que dejaron de fumar con vareniclina recayeron. A las 24 semanas, no había diferencias significativas entre los grupos. - El tamaño de la muestra es pequeño para estudiar posibles efectos adversos, especialmente la aparición de descompensaciones psicopatológicas (aunque se detecta ya una tendencia a la aparición de sintomatología depresiva). Son 31 pacientes tratados con vareniclina. - Desarrollado en 2 centros.

Nota. CO: Monóxido de Carbono; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; NE: No especificado; TB: Trastorno Bipolar; YMRS: Young Mania Rating Scale.

confirmación mediante niveles de CO espirado < 10 ppm a las 12 semanas. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario entre los grupos de vareniclina y placebo. También se observaron diferencias significativas para la abstinencia a las cuatro semanas y en la reducción de los niveles de CO (evidencia de calidad moderada). No se hallaron diferencias significativas entre vareniclina y placebo en la abstinencia a las 24 semanas o en la reducción del número de cigarrillos fumados en la última semana (evidencia de baja calidad). Los sujetos en tratamiento con vareniclina tuvieron una frecuencia significativamente mayor de sueños anormales que los sujetos en tratamiento con placebo (evidencia de calidad moderada). No se hallaron diferencias en la tasa de síntomas de abstinencia (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de nicotina concurrente, se puede recomendar el uso de vareniclina para mejorar la abstinencia de la nicotina (recomendación débil).

Pregunta 15 de PICO. *¿El tratamiento adyuvante psicológico es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de drogas de abuso o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y TUS?*

Dos ECA evaluaron el tratamiento conductual en pacientes con TB y TUS (Weiss et al., 2007; Weiss et al., 2009). Un ECA comparó 20 sesiones de terapia grupal integrada que abordó los dos trastornos de manera simultánea a través de la terapia grupal contra las drogas. Cada grupo de tratamiento incluyó a 31 pacientes en seguimiento durante tres meses. Los resultados fueron el número de días de uso de sustancias durante el tratamiento y el número de días de uso de sustancias (Weiss et al., 2007). En otro ECA, 61 pacientes con TB y dependencia de sustancias fueron aleatorizados a una versión más breve de 12 sesiones de terapia grupal integrada ($n = 31$) o terapia grupal contra las drogas ($n = 30$). Se evaluaron los mismos resultados principales de interés y se hizo seguimiento a los pacientes durante tres meses (Weiss et al., 2009).

En el ECA de 20 sesiones de terapia grupal (Weiss et al., 2007), en general, el uso de sustancias disminuyó durante el tratamiento pero el uso de sustancias permaneció significativamente más bajo en los pacientes en terapia grupal integrada, en comparación con el inicio del estudio. Esta diferencia se mantuvo a los tres meses. En cuanto a la mejora de los síntomas de estado de ánimo, las puntuaciones en los instrumentos HDRS y YMRS disminuyeron de forma significativa en el grupo en terapia grupal integrada, en comparación con el inicio del estudio. En el ECA de una versión breve de terapia grupal integrada (Weiss et al. 2009), el uso de sustancias disminuyó de manera importante tanto en el grupo de terapia grupal integrada como en el grupo de terapia grupal contra las drogas, con diferencias

estadísticamente significativas para comparaciones intra-grupo desde el inicio hasta el último mes del tratamiento y desde el inicio del tratamiento hasta los últimos meses del seguimiento. La diferencia entre grupo en cuanto al riesgo para tener episodios de trastorno del estado de ánimo durante el tratamiento fue marginalmente significativa, con una disminución 1,8 veces mayor para los pacientes en terapia grupal integrada vs terapia grupal contra las drogas.

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y TUS concurrente, se puede recomendar terapia grupal integrada (recomendación débil).

Discusión

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en TB con un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para abordar los síntomas del uso de sustancias y los síntomas de estado de ánimo en pacientes con estas afecciones concurrentes.

Muy pocos de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto de los síntomas de estado de ánimo como del uso de sustancias en pacientes con TB. Es sorprendente que no haya ensayos clínicos disponibles para pacientes con TB y consumidores de cannabis. Algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de estado de ánimo sin beneficios para el uso de alcohol o sustancias ilícitas. Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de ácido valproico o naltrexona adyuvante para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol; 2) el tratamiento complementario con lamotrigina parece reducir los síntomas relacionados con la cocaína y, por tanto, es recomendable (fuerza moderada); y 3) la vareniclina es recomendable (débilmente) para mejorar la abstinencia de la nicotina.

Dejar el uso de sustancias en TB es de suma importancia, dada la mejora en los resultados posteriores. Un estudio realizado con sujetos durante los episodios psicóticos iniciales que incluyó esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar encontró que el cese del consumo de cannabis resultó en una mejora considerable del pronóstico a largo plazo (González-Pinto et al., 2011b). Estudios con muestras grandes europeas diagnosticadas con TB han mostrado lo mismo (Zorrilla et al., 2015). Es especialmente difícil dejar el consumo tanto de cannabis como de alcohol cuando existe una polaridad depresiva (González-Pinto et al., 2010; González-Ortega et al., 2015). Por tanto, es obligatorio gestionar los síntomas depresivos y realizar más ensayos clínicos en pacientes con TB y uso de sustancias. En cuanto al uso de nicotina, en entornos clínicos reales es viable y seguro ayudar a los pacientes con TB a dejar de fumar (García-Port

tilla et al., 2016). Debe considerarse importante investigar la relación entre el cese del uso de sustancias y el uso de litio, la referencia en el tratamiento de TB, con efectividad del tratamiento de los síntomas depresivos en el contexto real (González-Pinto, López-Peña, Bermúdez-Ampudia, Vieta y Martínez-Cengotitabengoa, 2018).

De momento, la terapia grupal integrada es el enfoque con más validación y eficacia sobre los resultados en el uso de sustancias cuando el uso de sustancias es abordado durante la fase inicial de tratamiento. Para las fases posteriores, pueden ser necesarios otros tratamientos complementarios psicosociales de TB para obtener beneficios en términos de estado de ánimo y de funcionalidad.

Nuestra revisión pone de relieve la necesidad de realizar más investigaciones en este campo y de estudios más grandes y multicéntricos con muestras generalizables para proporcionar evidencia más definitiva para la práctica clínica.

Reconocimientos

Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., Basurte, I. y Rentero, D. (2017). Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. *Adicciones*, 29, 186–194. doi:10.20882/adicciones.782.
- Arranz, B., Garriga, M., Bernardo, M., González-Pinto, A., Arrojo, M., Torrens, M.,... San, L. (2022). Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use. *Adicciones*, 34, 110–127. doi:10.20882/adicciones.1504.
- Balanzá-Martínez, V., Crespo-Facorro, B., González-Pinto, A. y Vieta, E. (2015). Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: Focus on neurocognitive correlates. *Frontiers in Physiology*, 6, 108. doi:10.3389/fphys.2015.00108.
- Chengappa, K. N. R., Perkins, K. A., Brar, J. S., Schlicht, P. J., Turkin, S. R., Hetrick, M. L.,... George, T. P. (2014). Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75, 765–772. doi:10.4088/JCP.13m08756.
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O. y Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37, 155–161. doi:10.1590/1516-4446-2012-1693.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I. y Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 13–17. doi:10.1016/j.jad.2006.01.032.
- García-Portilla, M. P., García-Alvarez, L., Sarramea, F., Galvan, G., Díaz-Mesa, E., Bobes-Bascaran, T.,... Bobes, J. (2016). It is feasible and effective to help patients with severe mental disorders to quit smoking: An ecological pragmatic clinical trial with transdermal nicotine patches and varenicline. *Schizophrenia Research*, 176, 272–280. doi:10.1016/j.schres.2016.05.011.
- Gold, A. K., Otto, M. W., Deckersbach, T., Sylvia, L. G., Nierenberg, A. A. y Kinrys, G. (2018). Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *American Journal on Addictions*, 27, 188–201. doi:10.1111/ajad.12713.
- González-Ortega, I., Alberich, S., Echeburúa, E., Aizpuru, F., Millán, E., Vieta, E.,... González-Pinto, A. (2015). Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: Predictors of negative outcomes in first episode psychosis. *PLoS One*, 10, e0123707. doi:10.1371/journal.pone.0123707.
- González-Pinto, A., Gutiérrez, M., Ezcurra, J., Aizpuru, F., Mosquera, F., López, P. y de León, J. (1998). Tobacco smoking and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 225–228. doi:10.4088/jcp.v59n0503.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A.,... López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 124, 250–255. doi:10.1016/j.jad.2009.11.005.
- González-Pinto, A., Barbeito, S., Alonso, M., Alberich, S., Haidar, M. K., Vieta, E.,... López, P. (2011a). Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-Year outcomes in the vitoria prospective naturalistic study in Spain. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 671–676. doi:10.4088/JCP.09m05483yel.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Gutiérrez, M., Vega, P., Ibáñez, B.,... Arango, C. (2011b). Cannabis and first-episode psychosis: Different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 631–639. doi:10.1093/schbul/sbp126.
- González-Pinto, A., López-Peña, P., Bermúdez-Ampudia, C., Vieta, E. y Martínez-Cengotitabengoa, M. (2018). Can lithium salts prevent depressive episodes in the real world? *European Neuropsychopharmacology*, 28, 1351–1359. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.09.008.

- Gopalakrishna, G., Langendam, M., Scholten, R., Bossuyt, P. y Leeftang, M. (2013). Guidelines for guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Dawson, D. A., Patricia, S., June, W. y Huang, B. (2005). 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1205–1215. doi:10.4088/JCP.v66n1001.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M.,... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 1303–1310. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
- Helzer, J. E. y Pryzbeck, T. R. (1988). The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 49, 219–224.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M. y Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543–552.
- Messer, T., Lammers, G., Müller-Siecheneder, F., Schmidt, R. F. y Latifi, S. (2017). Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 338–350. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.067.
- Nejtek, V. A., Avila, M., Chen, L.-A., Zielinski, T., Djokovic, M., Podawiltz, A.,... Rush, A. J. (2008). Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1257–1266. doi:10.4088/JCP.v69n0808.
- Oquendo, M. A., Currier, D., Liu, S. M., Hasin, D. S., Grant, B. F. y Blanco, C. (2010). 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). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 902–909. doi:10.4088/JCP.09m05198gry.
- Oxman, A. D., Schünemann, H. J. y Fretheim, A. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems*, 4, 14. doi:10.1186/1478-4505-4-14.
- Petrakis, I. L., Nich, C. y Ralevski, E. (2006) Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: A review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 644–654. doi:10.1093/schbul/sbl010.
- Post, R. M. y Kalivas, P. (2013). Bipolar disorder and substance misuse: Pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *British Journal of Psychiatry*, 202, 172–176. doi:10.1192/bjp.bp.112.116855.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L. y Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511–2518.
- Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M. y Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: A double-blind placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 62, 37–45. doi:10.1001/archpsyc.62.1.37.
- Sarramea, F., Jaen-Moreno, M. J., Balanzá-Martínez, V., Osuna, M. I., Alcalá, J. Á., Montiel, F. J.,... Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Setting the stage to quit smoking in bipolar disorder patients: Brief advice in clinical practice. *Adicciones*, 31, 136–146. doi:10.20882/adicciones.1006.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Bossuyt, P., Chang, S.,... Guyatt, G. H. (2008). GRADE: Assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evidence-based Medicina*, 13, 162–163. doi:10.1136/ebm.13.6.162-a.
- Sherwood Brown, E., Gorman, A. R. y Hynan, L. S. (2007). A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 498–502. doi:10.1097/JCP.0b013e31814db4c4.
- Sherwood Brown, E., Garza, M. y Carmody, T. J. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 701–705. doi:10.4088/JCP.v69n0502.
- Sherwood Brown, E., Carmody, T. J., Schmitz, J. M., Caetano, R., Adinoff, B., Swann, A. C. y Rush, A. J. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1863–1869. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01024.x.
- Sherwood-Brown, E. y Gabrielson, B. (2012a). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *Journal of Affective Disorders*, 143, 257–260. doi:10.1016/j.jad.2012.05.006.
- Sherwood Brown, E., Sunderajan, P., Hu, L. T., Sowell, S. M. y Carmody, T. J. (2012b). A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2347–2354. doi:10.1038/npp.2012.90.

- Stedman, M., Pettinati, H. M., Brown, E. S., Kotz, M., Calabrese, J. R. y Raines, S. (2010). A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34, 1822–1831. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01270.x.
- Tolliver, B. K., Desantis, S. M., Brown, D. G., Prisciandaro, J. J. y Brady, K. T. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, 14, 54–63. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x.
- Vornik, L. A. y Brown, E. S. (2006). Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (Supl. 7), 24–30.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Jaffee, W. B., Bender, R. E., Graff, F. S., Gallop, R. J. y Fitzmaurice, G. M. (2009). A “community-friendly” version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: A randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 104, 212–219. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.04.018.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Kolodziej, M. E., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Daley, D. C.,... Hennen, J. A. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry*, 164, 100–107. doi:10.1176/ajp.2007.164.1.100.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N.,... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20, 97–170. doi:10.1111/bdi.12609.
- Zorrilla, I., Aguado, J., Haro, J. M., Barbeito, S., López Zurbarano, S., Ortiz, A.,... González-Pinto, A. (2015). Cannabis and bipolar disorder: Does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131, 100–110. doi:10.1111/acps.12366.

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno de ansiedad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with an anxiety disorder and comorbid substance use

PILAR A. SÁIZ^{1*}, GERARDO FLÓREZ^{1**}, MANUEL ARROJO^{***}, MIQUEL BERNARDO^{****}, ANA GONZÁLEZ-PINTO^{*****}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{*****}, IÑAKI ZORRILLA^{*****}, RUTH CUNILL^{*****}, XAVIER CASTELLS^{*****}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, MARTA TORRENS^{*****}, FRANCINA FONSECA^{*****}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{*****}, BELÉN ARRANZ^{*****}, MARINA GARRIGA^{****}, LUIS SAN^{*****}.

¹ Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM, Ourense, España.

*** Servicio de Psiquiatría, EOXI de Santiago de Compostela, España.

**** Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, CIBERSAM, España.

***** Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA, OSI Araba, Hospital Universitario, CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

***** Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, España.

***** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos, Facultad de Psicología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

***** Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions (INAD), Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

Resumen

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que han sido llevadas a cabo en trastornos de ansiedad con un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para hacer frente a los síntomas del uso de sustancias y los síntomas de ansiedad en pacientes con estas afecciones concurrentes. Se utilizó la mejor evidencia de ensayos controlados aleatorizados para evaluar las opciones de tratamiento. La fuerza de las recomendaciones se describió mediante el enfoque GRADE. Hay ensayos clínicos disponibles únicamente para el trastorno por estrés postraumático (TEPT) y para el trastorno de ansiedad. En cuanto al diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias, todos los estudios han incluido pacientes con consumo de alcohol, ninguno de ellos ha abordado el consumo de cocaína, cannabis o nicotina.

Abstract

This review synthesizes the pharmacological and psychosocial interventions that have been conducted in comorbid anxiety disorders and SUDs while also providing clinical recommendations about which intervention elements are helpful for addressing substance use versus anxiety symptoms in patients with these co-occurring conditions. The best evidence from randomized controlled trials was used to evaluate treatment options. The strength of recommendations was described using the GRADE approach. Clinical trials are only available for posttraumatic stress disorder (PTSD) and for social anxiety. Concerning the comorbid substance use, all the studies have included patients with alcohol use, none of them have dealt with cocaine, cannabis or nicotine use. Although some treatments have shown benefit for anxiety symptoms without benefits for alcohol or other substance use, only limited pharmacological approaches have been

Recibido: Abril 2020; Aceptado: Diciembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Manuel Arrojo, MD. Hospital Psiquiátrico de Conxo. Plaza Martín Herrera 2, 15706, Santiago de Compostela, España.

E-mail: manuel.arrojo.romero@usc.es

Aunque algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de ansiedad sin beneficios para el consumo de alcohol u otras sustancias, solo se han ensayado enfoques farmacológicos limitados (sertralina, desipramina, paroxetina, buspirona, naltrexona y disulfiram). Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de desipramina sobre la paroxetina para aliviar los síntomas de ansiedad en pacientes con un TEPT y consumo de alcohol; 2) en estos pacientes, el uso de naltrexona para reducir los síntomas de ansiedad es también recomendable (fuerza débil); y 3) se pueden recomendar antidepresivos ISRS frente a placebo para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil). Nuestra revisión pone de relieve la necesidad de realizar más investigaciones en esta área y de estudios más grandes, multisitio con muestras generalizables para proporcionar evidencia más definitiva para la práctica clínica.

Palabras clave: Ansiedad; trastorno por estrés postraumático; alcohol; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; desipramina; naltrexona; disulfiram.

De acuerdo con la *quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*, los trastornos de ansiedad (AD) incluyen trastornos que comparten características de miedo y ansiedad excesivos y trastornos conductuales relacionados (American Psychiatric Association, 2013). Los AD se pueden clasificar según la causa del miedo: trastorno de ansiedad generalizada (situaciones cotidianas), trastorno obsesivo-compulsivo (pensamientos y conductas repetitivas), trastorno de pánico (ataques de pánico), trastorno por estrés postraumático (eventos traumáticos previos), trastorno de ansiedad social (juicios negativos por parte de otros) y fobias específicas (objetos o situaciones específicos).

Los análisis de la encuesta epidemiológica centrada en la comorbilidad, la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC; $N = 43.093$), ha revelado tasas sorprendentes de ansiedad y trastorno por abuso de sustancias concurrente (Compton, Thomas, Stinson y Grant, 2007; Hunt, Siegfried, Morley, Sitharthan y Cleary, 2013). Los AD aumentan la vulnerabilidad al abuso de sustancias (María-Ríos y Morrow, 2020; Vorspan, Mehtelli, Dupuy, Bloch y Lépine, 2015), siendo la tasa de prevalencia de por vida estimada en EE. UU. de 14,6% y las probabilidades de tener al menos un trastorno por uso de sustancias (TUS) de 1,7 (Smith y Book, 2008). Además, los consumidores de nicotina, alcohol y cannabis con un diagnóstico comórbido de trastorno de ansiedad mostraron un aumento del riesgo de transición a la dependencia (Lopez-Quintero et al., 2011). En cuanto al consumo de alcohol, los estudios clínicos han aportado evidencia tanto de la hipótesis de la automedicación, con

assayed (sertraline, desipramine, paroxetine, buspirone, naltrexone and disulfiram). Our results suggest that 1) we can (weakly) recommend the use of desipramine over paroxetine to alleviate symptoms of anxiety in patients with a PTSD and alcohol use; 2) In these patients, the use of naltrexone to reduce symptoms of anxiety is also recommended (weak strength); and 3) SSRI antidepressants vs placebo can be recommended to reduce alcohol use (weak recommendation). Our review highlights the need for more research in this area and for larger, multisite studies with generalizable samples to provide more definite guidance for clinical practice.

Keywords: Anxiety; posttraumatic stress disorder; alcohol; selective serotonin reuptake inhibitors; desipramine; naltrexone; disulfiram.

efecto ansiolítico a corto plazo del alcohol como de efecto tóxico del consumo prolongado de alcohol que aumenta la ansiedad e induce síntomas de ansiedad, entre otros síntomas de abstinencia (María-Ríos y Morrow, 2020; Vorspan et al., 2015).

Los estudios han demostrado consistentemente que la concurrencia de TEPT y TUS aumenta la severidad de que cada condición y la dificultad del tratamiento (Clark, Masson, Delucchi, Hall y Sees, 2001). Los pacientes con comorbilidad de TEPT y TUS tienen un curso clínico más complejo y costoso en comparación con cualquiera de los trastornos por sí solos, incluido un funcionamiento de salud mental más deficiente, un aumento de los problemas crónicos de salud física, una peor adherencia y respuesta al tratamiento, más ingresos hospitalarios, más problemas interpersonales y tasas más altas de intentos de suicidio (Brady, Killeen, Brewerton y Lucerini, 2000; Driessen et al., 2008; McCauley, Killeen, Gros, Brady y Back, 2012).

En la práctica clínica, el manejo de un AD con un TUS se basa en el uso de estrategias de tratamiento efectivas para cada condición por separado (Ipser, Wilson, Akindipe, Sager y Stein, 2015; Sáiz et al., 2014). El tratamiento integrado pone el enfoque del tratamiento en dos o más afecciones simultáneamente y utiliza múltiples tratamientos, como la combinación de psicoterapia y farmacoterapia. La lógica del tratamiento integrado es que los enfoques múltiples son más integrales en el tratamiento de una afección que en realidad es una interacción de trastornos. Hasta la fecha, se ha reportado la superioridad del enfoque integrado frente a tratamientos con enfoques individuales en pacientes con trastornos depresivos y uso de sustancias (Hesse, 2009). Sin embargo, el tratamiento

psicoterapéutico basado en la evidencia para trastornos de ansiedad con un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias no está respaldado empíricamente (Iqbal, Levin y Levin, 2019; Vorspan et al., 2015). Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en trastornos de ansiedad con un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para hacer frente a los síntomas del uso de sustancias y los síntomas de ansiedad en pacientes con estas afecciones concurrentes.

Métodos

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados [Guyatt et al., 2008; Oxman, Schünemann y Fretheim, 2006]) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con un trastorno de ansiedad y un TUS?», entendiendo a pacientes como: pacientes adultos con trastorno de ansiedad y trastorno por consumo de sustancias/alcohol/cannabis/cocaína/nicotina coexistente/concurrente; intervenciones: cualquier tratamiento farmacológico O psicológico; comparador: placebo O cualquier tratamiento farmacológico O cualquier tratamiento psicológico y resultados: reducción de los síntomas clínicos del trastorno de ansiedad; mejora del trastorno por consumo de sustancias y mejora de las medidas pragmáticas y funcionales. La población objetivo de esta guía clínica fueron pacientes mayores de 18 años diagnosticados con AD y TUS (incluyendo cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). No se incluyó el trastorno por consumo de opioides porque no se encontraron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Pubmed (pharmacological intervention)

(((((“Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR

“Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (varenicline OR “varenicline”[Supplementary Concept] OR nicotine replacement therapy OR “Bupropion”[Mesh] OR bupropion OR “topiramate”[Supplementary Concept] OR topiramate OR “acamprosate”[Supplementary Concept] OR acamprosate OR “Naltrexone”[Mesh] OR naltrexone OR anti-craving OR “Cyanamide”[Mesh] OR cyanamide OR “Disulfiram”[Mesh] OR disulfiram OR antidipsotropic OR “Antipsychotic Agents”[Mesh] OR antipsychotics OR “Benzodiazepines”[Mesh] OR benzodiazepines OR lamotrigine OR “lamotrigine”[Supplementary Concept] OR valproate OR “Valproic Acid”[Mesh] OR divalproex OR “Lithium”[Mesh] OR lithium OR “Serotonin Uptake Inhibitors”[Mesh] OR “Serotonin Uptake Inhibitors”[Pharmacological Action] OR “duloxetine”[Supplementary Concept] OR duloxetine OR ssris OR “Antidepressive Agents, Tricyclic”[Mesh] OR “Antidepressive Agents, Tricyclic”[Pharmacological Action] OR tricyclic antidepressant OR nsri).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occure* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Lithium”[Mesh] OR “Lithium Chloride”[Mesh] OR “Lithium Carbonate”[Mesh] OR lithium OR “Valproic Acid”[Mesh] OR valproate OR “lamotrigine 2-N-glucuronide”[Supplementary Concept] OR lamotrigine OR carbamazepine OR oxcarbazepine OR mood stabilizer*).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use

OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh]) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Benzodiazepines”[Mesh] OR benzodiazepines).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Antipsychotic Agents”[Mesh] OR antipsychotic*).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((“Stress Disorders, Post-Traumatic”[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (varenicline OR “varenicline”[Supplementary Concept] OR nicotine replacement therapy OR “Bupropion”[Mesh] OR bupropion OR “topiramate”[Supplementary Concept] OR topiramate OR “acamprosate”[Supplementary Concept] OR acamprosate OR “Naltrexone”[Mesh] OR naltrexone OR anticraving OR “Cyanamide”[Mesh] OR cyanamide OR “Disulfiram”[Mesh] OR disulfiram OR antidipsotropic).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

- Pubmed (psychological intervention).

(((((Stress Disorders, Post-Traumatic[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“behavioral therapy” OR therapy OR “cognitive therapy” OR “social skills” OR “contingency management” OR “time out” OR “reinforcement programs” OR “token economy” OR self-help OR “motivational interview” OR mindfulness OR “cue exposure” OR self-control OR psychoeducation OR psychotherapy).

- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

- Pubmed (exhaustive)

(((((Stress Disorders, Post-Traumatic[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR alcohol [Title/Abstract] OR nicotine [Title/Abstract] OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR marijuana [Title/Abstract] OR “cannabis”[Title/Abstract] OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR cocaine [Title/Abstract] OR “substance abuse”[Title/Abstract] OR “substance dependence”[Title/Abstract] OR “substance use”[Title/Abstract] OR misuse [Title/Abstract] OR dual diagnosis [Title/Abstract] OR “dual disorder”[Title/Abstract] OR “dual pathology”[Title/Abstract] OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh]))).

- Límites: Systematic review, Meta-Analysis; +19 years.

(((((Stress Disorders, Post-Traumatic[Mesh] OR “Obsessive-Compulsive Disorder”[Mesh] OR “Panic Disorder”[Mesh] OR “Anxiety Disorders”[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*)) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR alcohol [Title/Abstract] OR nicotine [Title/Abstract] OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR marijuana [Title/Abstract] OR “cannabis”[Title/Abstract]

OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR cocaine[Title/Abstract] OR "substance abuse"[Title/Abstract] OR "substance dependence"[Title/Abstract] OR "substance use"[Title/Abstract] OR misuse[Title/Abstract] OR dual diagnosis[Title/Abstract] OR "dual disorder"[Title/Abstract] OR "dual pathology"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR meta-analysis[ti] OR meta-analysis [ti] OR systematic review [ti]).

((Stress Disorders, Post-Traumatic[Mesh] OR "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR "Panic Disorder"[Mesh] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR posttraumatic stress disorder* OR obsessive compulsive disorder* OR panic disorder* OR anxiety disorder*) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR alcohol [Title/Abstract] OR nicotine [Title/Abstract] OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR marijuana[Title/Abstract] OR "cannabis"[Title/Abstract] OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR cocaine[Title/Abstract] OR "substance abuse"[Title/Abstract] OR "substance dependence"[Title/Abstract] OR "substance use"[Title/Abstract] OR misuse[Title/Abstract] OR dual diagnosis[Title/Abstract] OR "dual disorder"[Title/Abstract] OR "dual pathology"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]))).

- Límites: Randomized Controlled Trial; +19 years.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones

Dada la amplia variación en la metodología de los estudios, los resultados informados y el número limitado de informes de investigación originales que se centraron en cada tratamiento farmacológico o psicológico, basamos este informe en un resumen cualitativo de toda la evidencia disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia para cada pregunta PICO se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) (Guyatt et al., 2008; Guyatt et al., 2011; Mustafa et al., 2013). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Los factores que redujeron la calidad de la evidencia fueron el diseño del estudio, inconsistencia, sesgo de publicación, precisión y direccionalidad, mientras que los factores que aumentaron la calidad de la evidencia fueron la gran magnitud del efecto y el gradiente dosis-respuesta. Las tablas de Resumen de los hallazgos correspondientes a cada PICO están disponibles a petición del interesado.

Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza, con el fin de reflejar el grado de confianza en que los efectos deseables de la

adherencia a una recomendación superan los efectos indeseables. Las recomendaciones en el presente documento se formularon de acuerdo con la calidad de la evidencia y el balance entre beneficios y efectos adversos. No fueron incluidos los valores y las preferencias de los pacientes y los análisis de costes. En aras de la claridad, las recomendaciones se dividen aquí por sustancia.

Revisión y evaluación externas

La revisión y evaluación externas fueron realizadas por un grupo independiente de expertos utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (Gopalakrishna, Langendam, Scholten, Bossuyt y Leeftang, 2013) (www.agreecollaboration.org). El instrumento AGREE II consta de 23 ítems incluidos en seis dominios evaluables: alcance y propósito, participación de las partes interesadas, rigor de desarrollo, claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial. Los comentarios planteados por los revisores se incluyeron en el estudio revisado.

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en publicaciones anteriores (San y Arranz, 2016).

Resultados

Selección de estudios

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo 204 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 39 estudios. La selección definitiva incluyó 13 estudios. No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. La Tabla 1 presenta un informe resumido de estos estudios.

Pregunta 1 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS) para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS) para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Tres ECA evaluaron el efecto de sertralina más terapia cognitivo-conductual (TCC) versus placebo durante 12 semanas en pacientes con TEPT y consumo de alcohol (Back, Brady, Sonne y Verduin, 2006; Brady, Sonne y Ro-

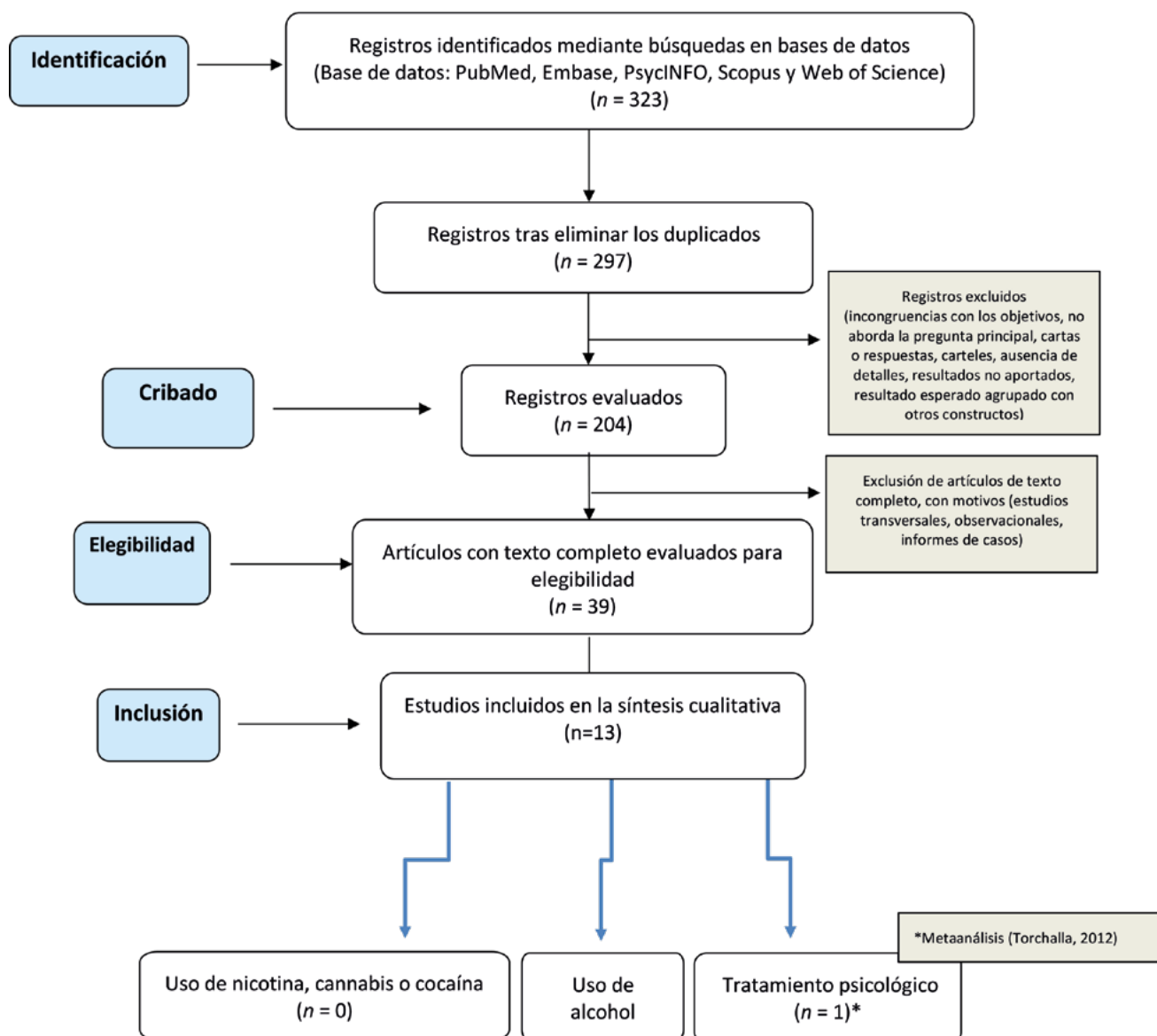


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

berts, 1995; Labbate, Sonne, Randal, Anton y Brady, 2004), siendo dos de ellos el mismo estudio (Back et al., 2006; Labbate et al., 2004). Ninguno de los estudios describió la generación de secuencia aleatoria, asignación oculta o protocolo de estudio. El número y el número medio de bebidas por día, así como el número de días de consumo excesivo de alcohol, fueron mayores en el grupo de sertralina (evidencia de calidad moderada) (Brady et al., 1995).

Un ECA realizado en 94 pacientes que cumplían los criterios de TEPT y comorbilidad de dependencia de alcohol evaluó la paroxetina y la gestión clínica/mejora del cumplimiento terapéutico frente a desipramina y la gestión clínica/mejora del cumplimiento terapéutico con o sin naltrexona en los dos brazos, para medir la gravedad del TEPT como principal resultado (Petrakis et al., 2012). La severidad de los síntomas de TEPT se evaluó con la Es-

cala para el TEPT Administrada por el Clínico (CAPS) y el tratamiento tuvo una duración de 12 semanas. En la puntuación total CAPS y las subescalas CAPS de re-experiencia, evitación e hiperactivación, las puntuaciones medias fueron más altas en el grupo de paroxetina (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de antidepresivos ISRS para aliviar los síntomas de ansiedad o reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 2 de PICO. ¿Es eficaz la administración de desipramina para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz

Tabla 1. *Trastorno de ansiedad y trastorno por uso de alcohol.*

AUTOR	MÉTODOS	INTERVENCIONES	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO (N) / CONDICIÓN (N)	SEGUIMIENTO	RESULTADOS	SESGOS
Labbate, 2004 Brady, 2005 Back, 2006	ECA	SERT 50-150 mg/d versus placebo	TEPT Dependencia del alcohol (DSM-IV)	49 / 45	12 semanas	CAPS Ingesta de Alcohol (TLFB)	No se describieron los métodos de generación de secuencia (no aplicable para Brady et al., 2005). No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Petrakis, 2012	ECA	PAR 25-200 mg/d versus DESI 25-200 mg por día NTX 25-50 mg/d versus placebo	TEPT Dependencia del Alcohol (DSM-IV)	PAR + NTX (22) PAR + placebo (20) DESI + NTX (22) DESI + placebo (24)	12 semanas	CAPS Ingesta de alcohol (TLFB) OCDS Puntuaciones GGT	No se describió el método de generación de la secuencia. No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Foa, 2013	ECA	NTX 50-100 mg/d versus placebo	TEPT Dependencia del Alcohol (DSM-IV)	82 / 83	24 semanas	PSS-I Ingesta de alcohol (TLFB)	No se describió el método de generación de la secuencia. No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Petrakis, 2006	ECA	NTX 50 mg/d versus placebo DIS 250 mg/d versus placebo	TEPT Dependencia del Alcohol (DSM-IV)	93 TEPT/ 161 No TEPT	12 semanas	CAPS Ingesta de alcohol (TLFB) OCDS Puntuaciones GGT	No se describió el método de generación de la secuencia. No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Book, 2008 Thomas, 2008	ECA	PAR 10-60 mg/d versus placebo	Ansiedad Social tipo generalizado Abuso o Dependencia de Alcohol (DSM-IV)	20 / 22	16 semanas	LSAS CGI SPIN Ingesta de alcohol (TLFB) Consumo de alcohol relacionado con situaciones sociales	No detectados.
Randall, 2001	ECA	PAR 20-60 mg/d versus placebo	Ansiedad Social Abuso o Dependencia de Alcohol (DSM-IV)	6/9	8 semanas	LSAS SPIN CGI ADS Ingesta de Alcohol (TLFB)	Pocos pacientes incluidos.
Kranzler, 1994	ECA	BUS 15-60 mg/d versus placebo	Dependencia del alcohol (DSM-III) Con HAM-A > 15	31/30	12 semanas	HAM-A Ingesta de Alcohol (TLFB, ASI)	No se describió el método de generación de la secuencia. No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Malcolm, 1992	ECA	BUS 15-60 mg/d versus placebo	Dependencia del Alcohol (DSM-III R) Con HAM-A > 18	33/34	24 semanas	HAM-A SAC Ingesta de Alcohol (TLFB, ASI)	No se describe la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.
Tollefson, 1992	ECA	BUS 15-60 mg/d versus placebo	TAG Abuso/ Dependencia de Alcohol (DSM-III) Con HAM-A > 18	26 / 25	24 semanas	HAM-A HSCL-90 Ingesta de Alcohol (ASI)	No se describió el método de generación de la secuencia. No se describió la ocultación de la asignación. No se describió el protocolo del estudio.

ADS: Alcohol Dependence Scale; ASI: Addiction Severity Index; BUS: Buspirona; CAPS: Clinician administered PTSD Scale; CGI: Clinical Global Impression; DESI: Desipramina; ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HSCL-90: The Hopkins symptom checklist; ICG: Clinical Global Impressions; LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale; NTX: Naltrexona; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; PAR: Paroxetina; PSS-I: PTSD Symptom Scale- Interview; SPIN: Social Phobia Inventory; PTSD Symptom Scale-Interview; SAC: State Anxiety Scale; SERT: Sertralina; TAG: Trastorno Ansiedad Generalizada; TEPT: Trastorno por Estrés Postraumático; TLFB: Time line follow back.

la administración de desipramina para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente?

En el mismo ECA descrito en la pregunta 1 de PICO, se evaluó el efecto de desipramina vs paroxetina para aliviar los síntomas de ansiedad en 94 pacientes que cumplían los

criterios para TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente (Petrakis et al., 2012). Los pacientes tratados con paroxetina, comparado con aquellos tratados con desipramina, obtuvieron puntuaciones 3,82 veces en la puntuación CAPS total, 0,94 veces más alta en la subescala CAPS de re-experiencia, 1,6 veces más alta en la subescala CAPS

de evitación y 3,82 veces más alta en la subescala CAPS de hiperactivación (evidencia de calidad moderada).

- **Recomendaciones**

- En los pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente, se puede recomendar el uso de desipramina sobre los ISRS (paroxetina) para aliviar los síntomas de ansiedad (recomendación débil).
- No se puede recomendar la desipramina en lugar de los ISRS (paroxetina) para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 3 de PICO. *¿Es eficaz la administración de naltrexona para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de naltrexona para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Dos ECA llevados a cabo por el mismo grupo (Petrakis et al., 2006) (Petrakis et al., 2012) evaluaron el tratamiento de 12 semanas con naltrexona frente a placebo asociado con la gestión clínica/mejora del cumplimiento terapéutico en ambos brazos para aliviar los síntomas de ansiedad (cuestionario CAPS) y reducir el consumo de alcohol. Los pacientes tratados con naltrexona obtuvieron puntuaciones más bajas en la puntuación CAPS total y en las subescalas CAPS de re-experiencia, evitación e hiperactivación (evidencia de calidad moderada). En las medidas de consumo de alcohol, los resultados fueron más favorables en el grupo de naltrexona frente a placebo: 19,9 veces más altas para el número medio máximo de días de abstinencia, 4,4 veces más altas para el porcentaje de días de abstinencia, 4,2 veces más bajas para los días de consumo excesivo de alcohol, 6 veces más altas para la abstinencia media durante el período de estudio, y puntuaciones 1,3 veces más bajas en la puntuación total de la Escala de componentes obsesivo-compulsivos de la bebida (OCDS) (evidencia de calidad moderada). Los niveles de gamma-glutamyl transferasa (GGT) fueron 3,5 veces más altos en el grupo de naltrexona (evidencia de calidad moderada).

- **Recomendaciones**

- En los pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente, se puede recomendar el uso de naltrexona para reducir los síntomas de la ansiedad (recomendación débil).
- No se puede recomendar la naltrexona para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 4 de PICO. *¿Es eficaz la administración de disulfiram para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de disulfiram para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Un ECA con 93 pacientes comparó el tratamiento de 12 semanas con naltrexona versus placebo y disulfiram versus placebo más la gestión clínica/mejora del cumplimiento terapéutico (Petrakis et al., 2006). Las puntuaciones totales CAPS y las puntuaciones en las subescalas CAPS fueron más altas en el grupo de disulfiram que en el grupo de placebo (evidencia de calidad moderada). Respecto del consumo de alcohol, el número medio máximo de días consecutivos de abstinencia fue 8 veces más alto, el porcentaje de días de consumo excesivo fue 7,4 más bajo, la abstinencia media durante el período de estudio fue 11 veces más alto, la puntuación total media en el cuestionario OCDS fue 3,8 más baja y la los niveles medios de GGT fueron 24,5 veces más altos en el grupo de disulfiram en comparación con el placebo (evidencia de calidad moderada).

- **Recomendaciones**

- En pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram versus placebo para reducir los síntomas de la ansiedad (recomendación débil).
- No se puede recomendar disulfiram frente a placebo para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 5 de PICO. *¿Es eficaz la administración de naltrexona más disulfiram para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de naltrexona más disulfiram para reducir el consumo de alcohol en pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

En el ECA de Petrakis et al. (Petrakis et al., 2006) de 93 pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente en tratamiento durante 12 semanas, uno de los grupos de estudio era naltrexona y disulfiram, con placebo como el comparador. Las puntuaciones totales CAPS y las puntuaciones en las subescalas CAPS fueron más altas en el grupo de naltrexona y disulfiram que en el grupo de placebo (evidencia de calidad moderada). Respecto del consumo de alcohol, el número medio máximo de días consecutivos de abstinencia fue 18,5 veces más alto, el porcentaje de días de abstinencia fue 8,1 veces más alto, el porcentaje de días de consumo excesivo fue 7,9 veces más bajo, la abstinencia media durante el período de estudio fue 6 veces más alta, la puntuación total media en el cuestionario OCDS fue 4,2 veces más baja y los niveles medios de GGT fueron 10,9 veces más altos en el grupo de naltrexona y disulfiram en comparación con el placebo (evidencia de calidad moderada).

- **Recomendaciones**

- En pacientes con TEPT y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de naltrexona y disulfiram versus placebo para reducir los síntomas de la ansiedad (recomendación débil).

- No se puede recomendar naltrexona más disulfiram frente a placebo para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 6 de PICO. *¿Es eficaz la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS) para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad social y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS) para reducir el consumo de alcohol en pacientes con trastorno de ansiedad social y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Tres ECA abordaron la comparación de paroxetina versus placebo en pacientes con trastorno de ansiedad social y trastorno por consumo de alcohol concurrente (Book, Thomas, Randall y Randall, 2008; Randall et al., 2001; Thomas, Randall, Book y Randall, 2008), pero en dos de ellos (Book et al., 2008; Randall et al., 2001) no fueron analizados los resultados de interés. En un ECA de 16 semanas con 93 pacientes (Thomas et al., 2008), no había ninguna diferencia entre paroxetina y placebo en bebidas por día de consumo de alcohol, porcentaje de días de abstinencia o porcentaje de días de consumo excesivo (evidencia de calidad moderada). Sin embargo, el porcentaje de consumo de alcohol previo a situaciones sociales fue 24 veces más bajo y durante situaciones sociales fue 13 veces más bajo en el grupo de paroxetina (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con trastorno de ansiedad social y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se pueden recomendar antidepresivos ISRS frente a placebo para reducir los síntomas de la ansiedad (recomendación débil).
- Se pueden recomendar antidepresivos ISRS frente a placebo para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil). Esta recomendación asigna un valor relativamente alto a la reducción del consumo de alcohol relacionado con la ansiedad social, y un valor relativamente bajo a la reducción del consumo de alcohol en general.

Pregunta 7 de PICO. *¿Es eficaz la administración de buspirona para disminuir los síntomas de la ansiedad en pacientes con un trastorno de ansiedad y trastorno por consumo de alcohol concurrente? y ¿es eficaz la administración de buspirona para reducir el consumo de alcohol en pacientes con trastorno por ansiedad y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Una ECA evaluó el tratamiento con buspirona vs placebo durante 12 semanas en 61 pacientes con un trastorno de ansiedad y trastorno por consumo de alcohol concurrente (Kranzler et al., 1994). Las puntuaciones medias en el cuestionario HAM-A eran 1,5 más bajas en el grupo de buspirona que en el grupo de placebo (evidencia de calidad moderada). Además, la media de días de consumo de

alcohol fue 6 veces más baja, bebidas por día de consumo de alcohol fue 3,9 veces más baja y el número de bebidas por día de consumo de alcohol fue 4,6 veces más baja en el grupo de buspirona versus placebo (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En los pacientes con un trastorno de ansiedad y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de buspirona para aliviar los síntomas de ansiedad o reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).

Pregunta 8 de PICO. *¿Es eficaz el tratamiento psicológico para reducir los síntomas del trastorno por estrés postraumático (TEPT) o para reducir el consumo de drogas de abuso en pacientes con TEPT y TUS?*

Un metaanálisis de nueve ECA evaluó el impacto de programas de tratamiento con psicoterapia integrada vs no integrada en los pacientes con TEPT y TUS concurrente (Hesse, 2009; Torchalla, Nosen, Rostam y Allen, 2012). La mayoría de las intervenciones incluyeron una combinación de apoyo social, psicoeducación y TCC, capacitación en resolución de problemas, habilidades de regulación interpersonal y emocional, desarrollo de estrategias de afrontamiento ante estímulos relacionados con traumas y sustancias y programas integrados para el cese del tabaquismo. No hubo diferencias significativas entre los programas de tratamiento integrado y comparadores para el cambio de síntomas de TEPT o la mejora del TUS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TEPT y TUS concurrente, no se puede hacer ninguna recomendación con respecto a la intervención psicológica más adecuada para mejorar los síntomas del TEPT y reducir el uso de sustancias.

Discusión

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que han sido llevadas a cabo en trastornos de ansiedad con un diagnóstico comórbido, incluyendo ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, fobia simple, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y TEPT y TUS, y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para hacer frente a los síntomas del uso de sustancias versus los síntomas de ansiedad en pacientes con estas afecciones concurrentes.

La escasez de estudios aleatorizados en personas con trastornos de ansiedad y comorbilidad de un TUS sigue siendo preocupante, dada la enorme carga que suponen. Muy pocos de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto

de la ansiedad como del uso de sustancias. Hay ensayos clínicos disponibles únicamente para TEPT y para trastorno de ansiedad social. En cuanto al diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias, todos los estudios han incluido pacientes con consumo de alcohol; ninguno de ellos ha abordado el consumo de cocaína, cannabis o nicotina. Aunque algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de ansiedad sin ningún beneficio para el consumo de alcohol u otras sustancias, solo se han ensayado enfoques farmacológicos limitados (sertralina, desipramina, paroxetina, bupiriona, naltrexona y disulfiram).

Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de desipramina sobre la paroxetina para aliviar los síntomas de ansiedad en pacientes con un TEPT y consumo de alcohol; 2) en estos pacientes, el uso de naltrexona para reducir los síntomas de ansiedad es también recomendable (fuerza débil); y 3) se pueden recomendar antidepresivos ISRS frente a placebo para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil). Esta recomendación asigna un valor relativamente alto a la reducción del consumo de alcohol relacionado con la ansiedad social, y un valor relativamente bajo a la reducción del consumo de alcohol en general.

Durante el transcurso de las presentes recomendaciones, Gimeno et al. (2017) reportaron una revisión narrativa de la evidencia científica y recomendaciones para el tratamiento de pacientes con dependencia al alcohol y un trastorno de ansiedad. Sus recomendaciones no están de acuerdo con las nuestras, debido a varias diferencias metodológicas en ambos estudios. En nuestro estudio, la calidad de la evidencia se calificó siguiendo el sistema GRADE, que es un procedimiento más estructurado y rígido, y se evaluó mediante el instrumento AGREE II. En segundo lugar, Gimeno et al. (2017), incluyeron algunos estudios abiertos y retrospectivos, que no fueron incluidos en nuestro estudio. Además, algunas de sus recomendaciones se basaron en estudios realizados sobre depresión mayor con síntomas de ansiedad, o en pacientes con trastorno por consumo de alcohol en los que se puntuaron los síntomas de ansiedad (no trastorno de ansiedad).

Nuestra revisión señala la necesidad de realizar más investigaciones en esta área y de estudios más grandes, multisitio con muestras generalizables para proporcionar evidencia más definitiva para la práctica clínica. Esta investigación debe garantizar una aleatorización adecuada, el uso de un comparador activo y seguimientos a largo plazo para establecer la sostenibilidad de los resultados del tratamiento.

Reconocimientos

Este estudio ha recibido apoyo financiero de: Servicio Gallego de Salud, SERGAS; Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB), Pla Director de Salut Mental i Adiccions, Barcelona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- Back, S. E., Brady, K. T., Sonne, S. C. y Verduin, M. L. (2006). Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 690–696. doi:10.1097/01.nmd.0000235794.12794.8a.
- Book, S. W., Thomas, S. E., Randall, P. K. y Randall, C. L. (2008). Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 310–318. doi:10.1016/j.janxdis.2007.03.001.
- Brady, K. T., Killeen, T. K., Brewerton, T. y Lucerini, S. (2000). Comorbidity of psychiatric disorders and post-traumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (Suppl 7), 22–32.
- Brady, K. T., Sonne, S. C. y Roberts, J. M. (1995). Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 502–505.
- Clark, H. W., Masson, C. L., Delucchi, K. L., Hall, S. M. y Sees, K. L. (2001). Violent traumatic events and drug abuse severity. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 20, 121–127. doi:10.1016/s0740-5472(00)00156-2.
- Compton, W. M., Thomas, Y. F., Stinson, F. S. y Grant, B. F. (2007). 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. *Archives of General Psychiatry*, 64, 830–842. doi:10.1001/archpsyc.64.5.566.
- Driessen, M., Schulte, S., Luedecke, C., Schaefer, I., Sutmann, F., Ohlmeier, M.,... Havemann-Reinecke, U. (2008). Trauma and PTSD in patients with alcohol, drug, or dual dependence: A multi-center study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32, 481–488. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00591.x.
- Gimeno, C., Dorado, M. L., Roncero, C., Szerman, N., Vega, P., Balanzá-Martínez, V. y Alvarez, F. J. (2017). Treatment of comorbid alcohol dependence and anxiety disorder: Review of the scientific evidence and recommendations for treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 1–14. doi:10.3389/fpsyt.2017.00173.
- Gopalakrishna, G., Langendam, M. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M. y Leeftang, M. M. (2013). Guidelines for guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.

- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G. E., Liberati, A. y Schünemann, H. J. (2008). Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 336, 1049–1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P.,... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 1311–1316. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
- Hesse, M. (2009). 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*, 9, 6. doi:10.1186/1471-244X-9-6.
- Hunt, G. E., Siegfried, N., Morley, K., Sitharthan, T. y Cleary, M. (2013). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD001088. doi:10.1002/14651858.CD001088.pub3.
- Ipser, J. C., Wilson, D., Akindipe, T. O., Sager, C. y Stein, D. J. (2015). Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd007505. doi:10.1002/14651858.CD007505.pub2.
- Iqbal, M. N., Levin, C. J. y Levin, F. R. (2019). Treatment for substance use disorder with co-occurring mental illness. *Focus*, 17, 88–97. doi:10.1176/appi.focus.20180042.
- Kranzler, H. R., Bursleson, J. A., Del Boca, F. K., Babor, T. F., Korner, P., Brown, J. y Bohn, M. J. (1994). Buspiro-ne treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 51, 720–731.
- Labbate, L. A., Sonne, S. C., Randal, C. L., Anton, R. F. y Brady, K. T. (2004). Does comorbid anxiety or depression affect clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders? *Comprehensive Psychiatry*, 45, 304–310. doi:10.1016/j.comppsy.2004.03.015.
- Lopez-Quintero, C., Perez de los Cobos, J., Hasin, D. S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B. F. y Blanco, C. (2011). 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 and Alcohol Dependence*, 115, 120–130. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004.
- María-Ríos, C. E. y Morrow, J. D. (2020). Mechanisms of shared vulnerability to post-traumatic stress disorder and substance use disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 1–21. doi:10.3389/fnbeh.2020.00006.
- McCauley, J. L., Killeen, T., Gros, D. F., Brady, K. T. y Back, S. E. (2012). Posttraumatic stress disorder and co-occurring substance use disorders: Advances in assessment and treatment. *Clinical Psychology*, 19. doi:10.1111/cpsp.12006.
- Mustafa, R. A., Santesso, N., Brozek, J., Akl, E. A., Walter, S. D., Norman, G.,... Schünemann, H. J. (2013). The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66, 736–742. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.004.
- Oxman, A. D., Schünemann, H. J. y Fretheim, A. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems*, 4, 14. doi:10.1186/1478-4505-4-14.
- Petrakis, I. L., Poling, J., Levinson, C., Nich, C., Carroll, K., Ralevski, E. y Rounsaville, B. (2006). Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 777–783. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.074.
- Petrakis, I. L., Ralevski, E., Desai, N., Trevisan, L., Gueorgieva, R., Rounsaville, B. y Krystal, J. H. (2012). Norenergic vs serotonergic antidepressant with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology*, 37, 996–1004. doi:10.1038/npp.2011.283.
- Randall, C. L., Johnson, M. R., Thevos, A. K., Sonne, S. C., Thomas, S. E., Willard, S. L.,... Davidson, J. R. (2001). Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depression and Anxiety*, 14, 255–262. doi:10.1002/da.1077.
- Sáiz, P. A., Jimenez, L., Díaz, E. M., García-Portilla, M. P., Marina, P., Al-Halabí, S.,... Ruiz, P. (2014). Patología dual en trastornos de ansiedad: Recomendaciones en el tratamiento farmacológico. *Adicciones*, 26, 254–274. doi:10.20882/adicciones.7.
- San, L. y Arranz, B. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- Smith, J. P. y Book, S. W. (2008). Anxiety and substance use disorders: A review prevalence of comorbid anxiety and substance use disorders. *The Psychiatric Times*, 25, 19–23.
- Thomas, S. E., Randall, P. K., Book, S. W. y Randall, C. L. (2008). A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: What effect does treating social anxiety have on drinking? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32, 77–84. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00546.x.
- Torchalla, I., Nosen, L., Rostam, H. y Allen, P. (2012). Integrated treatment programs for individuals with concurrent substance use disorders and trauma experiences: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 42, 65–77. doi:10.1016/j.josat.2011.09.001.
- Vorspan, F., Mehtelli, W., Dupuy, G., Bloch, V. y Lépine, J. P. (2015). Anxiety and substance use disorders: Co-occurrence and clinical issues. *Current Psychiatry Reports*, 17. doi:10.1007/s11920-014-0544-y.

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use

RUTH CUNILL^{1*}, XAVIER CASTELLS^{1**}, ANA GONZÁLEZ-PINTO^{1***}, MANUEL ARROJO^{****}, MIQUEL BERNARDO^{*****}, PILAR A. SÁIZ^{*****}, GERARDO FLÓREZ^{*****}, MARTA TORRENS^{*****}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{*****}, FRANCINA FONSECA^{*****}, BELÉN ARRANZ^{*}, MARINA GARRIGA^{*****}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{*****}, IÑAKI ZORRILLA^{**}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, LUIS SAN^{*}.

¹ Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona, España.

** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona, España.

*** Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

**** Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

***** Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, CIBERSAM, España.

***** Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM, Ourense, España.

***** Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions (INAD)- Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

***** Grupo de investigación en adicciones, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Resumen

La evidencia actual confirma la alta comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno por uso de sustancias (TUS). Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han evaluado en pacientes con TDAH y TUS, y ofrece recomendaciones mediante el enfoque GRADE. Nuestros resultados sugieren: 1) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol, la atomoxetina es recomendable para reducir los síntomas de TDAH (recomendación débil) y el *craving* de alcohol (recomendación débil). 2) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis, la atomoxetina es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de cannabis (recomendación débil). 3) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína, el metilfenidato no es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH o para reducir el uso de cocaína (recomendación débil). 4) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina, es recomendable el metilfenidato para mejorar los

Abstract

Substantial evidence has confirmed the high comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and a substance use disorder (SUD). This review synthesizes the pharmacological and psychosocial interventions conducted in ADHD and SUDs, and provides clinical recommendations using the GRADE approach. Our results suggest: 1) In patients with ADHD and alcohol use, atomoxetine is recommended to reduce ADHD symptoms (weak recommendation) and alcohol craving (weak recommendation). 2) In patients with ADHD and cannabis use disorder, atomoxetine is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to reduce cannabis use (weak recommendation). 3) In patients with ADHD and cocaine use disorder, methylphenidate is not recommended to improve ADHD symptoms or to reduce cocaine use (weak recommendation). 4) In patients with ADHD and comorbid nicotine use disorder, methylphenidate is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation). Psychostimulants,

Recibido: Mayo 2020; Aceptado: Marzo 2021.

Enviar correspondencia a:

Ana González-Pinto. Portal de Castilla 49, 1 izda., 01007, Vitoria, España.

E-mail: anapinto@telefonica.net

síntomas de TDAH (recomendación débil). Los psicoestimulantes, como metilfenidato o lisdexanfetamina, no son recomendables para reducir el uso de nicotina (recomendación débil). 5) Respecto de los pacientes con TDAH y cualquier TUS, el uso de los psicoestimulantes es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). En estos pacientes, el uso de atomoxetina es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). La atomoxetina y los psicoestimulantes parecen ser seguros en pacientes con cualquier TUS (recomendación fuerte). Nuestra revisión sugiere la necesidad de realizar más investigaciones en esta área y de estudios aleatorizados, multicéntricos y de mayor tamaño muestral para proporcionar más evidencia definitiva y concluyente.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TDAH; uso de sustancias; cannabis; cocaína; alcohol; nicotina; psicoestimulantes; metilfenidato; lisdexanfetamina; atomoxetina.

La evidencia actual confirma la alta comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno por uso de sustancias (TUS), con una estimación de la presencia de TDAH en casi uno de cada cuatro pacientes con TUS (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Además, casi el 50% de pacientes adultos con TDAH pueden sufrir de un trastorno por uso de cannabis comórbido (Torgersen, Gjervan y Rasmussen, 2006), el 45% de trastorno por uso de alcohol (Biederman, Wilens, Mick, Faraone y Spencer, 1998), el 40% de dependencia a la nicotina (Pomerleau, Downey, Stelson y Pomerleau, 1995), el 21% de trastorno por uso de cocaína (Lambert y Hartsough, 1998) y el 30% de dependencia a otras drogas de abuso (Wilens, 2004).

No se entiende por completo el mecanismo de la asociación entre TUS y TDAH. La impulsividad se ha postulado como factor vinculante entre ambos trastornos, dado que el deterioro del control de la impulsividad, característico de los pacientes con TDAH, resultaría en un aumento del uso de sustancias y, por tanto, en mayor riesgo de desarrollar un TUS (Urcelay y Dalley, 2012). Los pacientes con TDAH también podrían automedicarse para mejorar los síntomas de TDAH (Khantzian, 1985; Wilens et al., 2007).

La presencia de TDAH impacta de manera negativa el TUS. Los pacientes con TDAH son más propensos a iniciar el uso de drogas a una edad temprana (Wilens, Biederman, Mick, Faraone y Spencer, 1997) y la gravedad de TUS es más elevado entre pacientes con TDAH (Pérez de Los Cobos et al., 2011), con un mayor riesgo de recaída y de abandono del tratamiento (Humfleet et al., 2005). Además, el uso de drogas en pacientes con TDAH aumenta la

such as methylphenidate or lisdexamfetamine dimesylate, are not recommended to reduce nicotine use (weak recommendation). 5) Regarding patients with ADHD and any SUD, the use of psychostimulants is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to reduce substance use (weak recommendation) or to improve retention to treatment (strong recommendation). In these patients, the use of atomoxetine is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to decrease substance use (weak recommendation) or to improve retention to treatment (strong recommendation). Atomoxetine and psychostimulants appear to be safe in patients with any SUD (strong recommendation). Our review suggests the need for more research in this area and for larger, multisite, randomized studies to provide more definite and conclusive evidence.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD; substance use; cannabis; cocaine; alcohol; nicotine; psychostimulants; methylphenidate; lisdexamfetamine dimesylate; atomoxetine.

conducta delictiva (Mannuzza et al., 2010) y el riesgo de sufrir accidentes mortales (Dalsgaard, Ostergaard, Leckman, Mortensen y Pedersen, 2015).

Aunque el arsenal terapéutico para el tratamiento de TDAH dispone de medicamentos efectivos, los pacientes con patología dual de TDAH y TUS rara vez reciben tratamiento en la práctica clínica con medicamentos para TDAH (Castells, Ramos-Quiroga, Bosch, Nogueira y Casas, 2011a; Castells et al., 2011b; Cunill y Castells, 2016a; Cunill, Castells, Tobias y Capellà, 2016b). Esto se debe posiblemente a que la evidencia disponible sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos de TDAH en pacientes con TUS comórbido es escasa y poco concluyente (Pérez De Los Cobos, Siñol, Pérez y Trujols, 2014), y también a la precaución de los médicos que recetan los tratamientos debido a la preocupación por los efectos euforizantes de los psicoestimulantes, el potencial riesgo de abuso (Wilens et al., 2008a) y a las dudas acerca de la seguridad de los estimulantes, particularmente del metilfenidato que puede aumentar los efectos secundarios cardiovasculares de la cocaína (Collins, Levin, Foltin, Kleber y Evans, 2006). Por tanto, dada la alta prevalencia de concurrencia de TDAH y TUS, en particular nicotina, cannabis, alcohol y cocaína, y los efectos negativos de esta patología dual, el manejo de estos pacientes requiere recomendaciones basadas en la evidencia.

Métodos

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-In-

intervención-Comparación-Outcome/resultados [Oxman, Schünemann y Fretheim, 2006; Guyatt et al., 2008]) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuáles el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con TDAH y TUS?». La población objetivo de esta guía clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con TDAH y TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). No se incluyó el trastorno por consumo de opioides porque no se encontraron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Pubmed (psychological intervention)

((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review")) AND (((("behavioral therapy" OR therapy OR "cognitive therapy" OR "social skills" OR "contingency management" OR "time out" OR "reinforcement programs" OR "token economy" OR self-help OR "motivational interview" OR mindfulness OR "cue exposure" OR self-control OR psychoeducation OR psychotherapy)))) AND (((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse")))).

- Límites: Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.
- Pubmed (exhaustive with systematic review and metaanalysis)

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse") AND ((adult[MeSH:noexp] OR middle age[MeSH])))) AND ((("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]) AND ((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review" OR systematic[sb])))).

- Límites: Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse") AND ((adult[MeSH:noexp] OR middle age[MeSH])))) AND ((("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]) AND ((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review" OR systematic[sb])))).

- Límites: +19 years.
- Pubmed (exhaustive with Randomized Controlled Trial)

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR alcohol [Title/Abstract] OR nicotine [Title/Abstract] OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR marijuana[Title/Abstract] OR "cannabis"[Title/Abstract] OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR cocaine[Title/Abstract] OR "substance abuse"[Title/Abstract] OR "substance dependence"[Title/Abstract] OR "substance use"[Title/Abstract] OR misuse[Title/Abstract] OR dual diagnosis[Title/Abstract] OR "dual disorder"[Title/Abstract] OR "dual pathology"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])))).

- Límites: Randomized Controlled Trial; +19 years.
- Cochrane

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "alcohol abuse" OR "alcohol use" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "nicotine dependence" OR "nicotine" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "cannabis" OR "marijuana" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "cocaine" in Title, Abstract, Keywords

- Tripdatabase

(ADHD* OR attention deficit hyperactivity disorder OR attention deficit hyperactivity*) AND (addiction* OR abuse substance OR substance abuse OR misuse OR substance dependence OR co-occur* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual pathology* OR comorbidit*) AND (alcohol OR nicotine OR marijuana OR drinking OR cannabis OR cocaine OR smok*).

- PsycInfo

Index Terms: {Attention Deficit Disorder with Hyperactivity} AND **Index Terms:** {Nicotine} OR {Smokeless Tobacco} OR {Tobacco Smoking} OR {Cannabis} OR {Nicotine} OR {Smokeless Tobacco} OR {Tobacco Smoking} OR {Alcohol Abuse} OR {Alcohol Drinking Attitudes} OR {Alcoholism} OR {Ethanol} OR {Cocaine}.

Evaluación de calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones

La evaluación de calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) (Guyatt et al., 2008). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de

calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza. En aras de la claridad, las recomendaciones se dividen aquí según la sustancia.

Revisión y evaluación externas

La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (Gopalakrishna, Langendam, Scholten, Bossuyt y Lee-flang, 2013) (www.agreecollaboration.org).

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en publicaciones anteriores (Arranz et al., 2022) (San y Arranz, 2016).

Resultados

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo

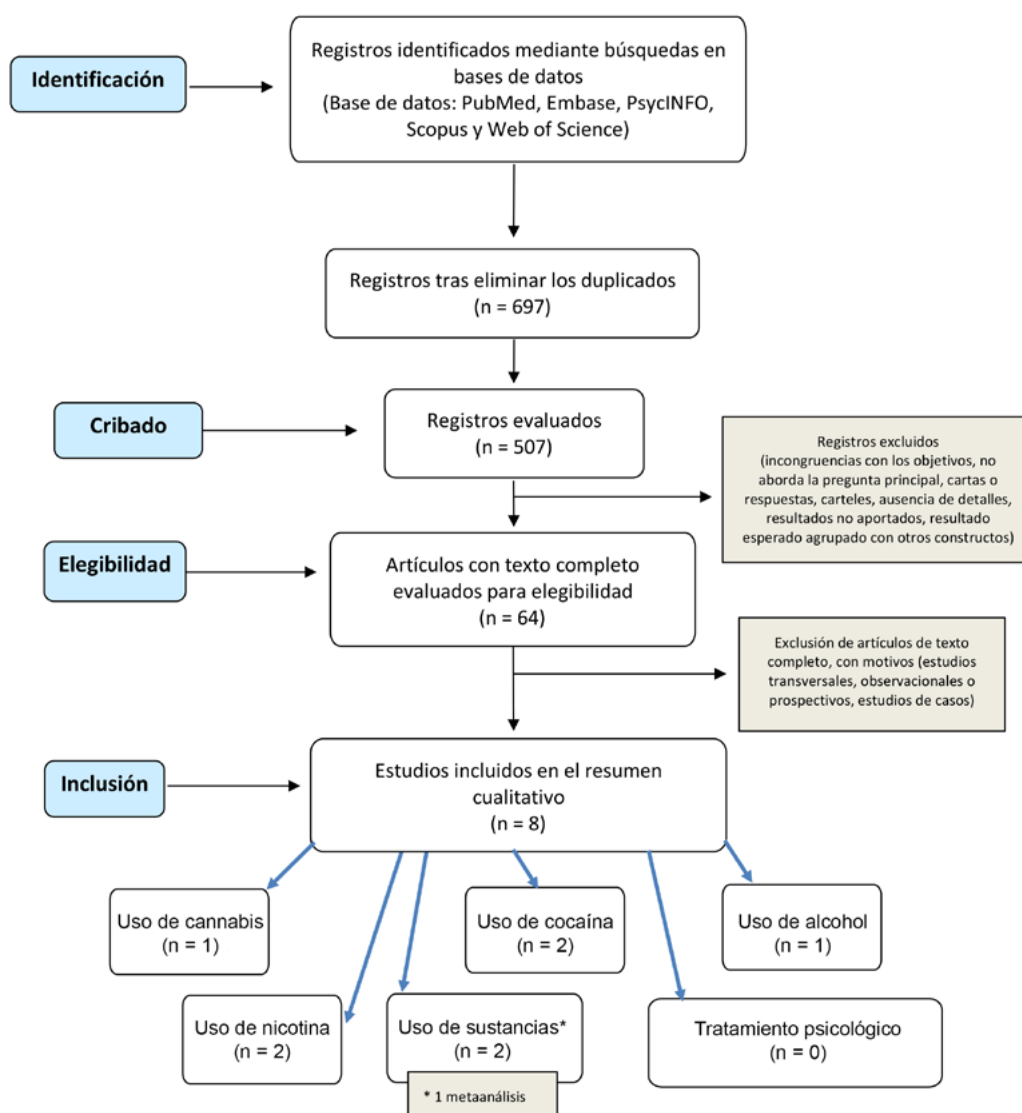


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

715 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 64 estudios. La selección definitiva incluyó 8 estudios (un metaanálisis). No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. La Tabla 1 presenta un informe resumido de estos estudios.

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 1 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de alcohol y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Un ensayo controlado aleatorio (ECA) evaluó el efecto de la atomoxetina vs placebo en 147 adultos diagnosticados con TDAH y abuso de alcohol y/o dependencia que fueron abstemios del alcohol durante al menos 4 días (máximo 30 días) antes de la aleatorización del estudio (Wilens et al., 2008b). Los participantes recibieron atomoxetina (25-100mg/día) o placebo durante 12 semanas. Los cambios en los síntomas de TDAH, evaluados con las escalas ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) y la Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) fueron significativamente mayores en el grupo de atomoxetina, en comparación con el grupo de placebo (AISRS, DM -5,30, IC95% -9,51 a -1,09, $p = ,01$; ASRS, DM -4,60, IC95% -8,76 a -0,44, $p = ,03$). Las diferencias en CGI-I también fueron significativas (DM ,50, IC95% -,87 a -,13, $p = ,008$) (evidencia de muy baja calidad). No hubo diferencias significativas entre los grupos en tratamiento respecto de la mejora del uso de alcohol (DM ,10, IC95% ,00 a ,20), el número de bebidas por día de uso de alcohol (DM -,50, IC95% -1,45 a ,45) y en el porcentaje de pacientes que autoinformaron abstinencia al final del estudio (OR 1,44, IC95% ,31 a 6,67) evaluado con el método de calendario de seguimiento de línea de tiempo (TLFB) (evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, la reducción del *craving* de alcohol evaluado con la Escala de componentes obsesivo-compulsivos de la bebida OCDS fue significativamente mayor en el grupo de atomoxetina (DM -2,60, IC95% -4,64 a -0,56, $p = ,01$) (evidencia de muy baja calidad). Hubo más abandono del tratamiento en el grupo de atomoxetina que en el grupo de placebo (RM 2,22, IC95% 1,15 a 4,31; $p = ,02$). En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias en el abando-

no del tratamiento debido a eventos adversos (RM 3,93, IC95% ,79 a 19,60) o el número de pacientes con al menos un evento adverso (RM 1,82, IC95% ,77 a 4,29) (evidencia de baja o muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol concurrente, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar la severidad de los síntomas de TDAH (recomendación débil) y el *craving* de alcohol (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).
- No debe usarse la atomoxetina para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de atomoxetina por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cannabis

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 2 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de cannabis y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cannabis concurrente?*

Solo un ECA evaluó el efecto de la atomoxetina sobre los síntomas de TDAH y el uso de cannabis en pacientes con concurrencia de TDAH y de trastorno por consumo de cannabis (McRae-Clark et al., 2010). Los participantes recibieron atomoxetina ($n = 19$) o placebo ($n = 19$) durante 12 semanas. Los pacientes que fueron aleatorizados a la atomoxetina tuvieron mayor mejoría de TDAH en la escala CGI-I que los participantes tratados con placebo ($n = 38$, DM -,63, IC95% -1,15 a -,11, $p = ,02$) pero no se detectaron cambios en la severidad de TDAH durante el estudio según la escala Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADS) completada por el investigador (DM -2,49, IC95% -7,36 a 2,38) y la escala Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self (CAARS-SELF) completada por el participante (DM -4,00, IC95% -9,99 a 1,99) (evidencia de muy baja calidad). Respecto de los resultados del consumo de cannabis, no hubo diferencias significativas entre los grupos de atomoxetina o placebo en cuanto al número de pruebas de detección de drogas en orina con resultado negativo (DM 2,0, IC95% -19,74 a 15,74), la mejora del uso autoinformado evaluado mediante el TLFB (DM 8,0, IC95% -11,97 a 27,97) y *craving* de marihuana según el Marijuana Craving Questionnaire (MCQ) (DM 3,66, IC95% -5,68 a 13,0) (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias en abandono del tratamiento entre los grupos (RM ,73, IC95% ,24 a 2,20). Tampoco se hallaron diferencias en las variables de seguridad (abandono del tratamiento

debido a efectos adversos o el número de pacientes con al menos un efecto adverso) (RM 3,08, IC95% ,12 a 77,91; y RM 8,27 IC95% ,40 a 172,05; respectivamente).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y consumo de cannabis, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil). No debe desaconsejarse el uso de atomoxetina por motivos de seguridad en pacientes con TDAH y consumo de cannabis (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cocaína

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 3 de PICO. ¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de cocaína y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cocaína concurrente?

Dos ECA evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con psicoestimulantes (metilfenidato) *vs* placebo en 154 pacientes adultos con TDAH y dependencia de la cocaína durante 12 y 14 semanas, respectivamente (Schubiner et al., 2002) (Levin, Evans, Brooks y Garawi, 2007). La mejora clínica al final de estudio fue mayor en los pacientes en tratamiento con metilfenidato, en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (DM -0,80, IC95% -1,30 a -0,30; $p = ,002$). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos para la proporción de pacientes que había logrado al final del estudio 1) una mejora de los síntomas de TDAH indistintamente de si el evaluador era el investigador (definida como un aumento del 30% en la puntuación en la escala Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale [TAADS]) (RM 1,66, IC95% ,74 a 3,75) o el paciente (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala Adult ADHD Self-Report Scale [AARS]) (RM ,74, IC95% ,34 a 1,59); 2) una mejora de la impresión clínica (definida como una puntuación < 3 en el CGI-I) (RM 1,19, IC95% ,53 a 2,69); y 3) una mejora tanto de los síntomas de TDAH como de la impresión clínica (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala AARS y en la puntuación en el CGI < 3) (RM 1,10, IC95% ,47 a 2,53) (evidencia de muy baja calidad). Es más, no se encontraron diferencias significativas en el uso autoinformado de cocaína (DM -0,84, IC95% -2,60 a 0,92), los resultados del análisis de orina (DM ,08, IC95% -,16 a ,32), o en la mejora clínica de la dependencia a la cocaína (puntuación en el CGI-I < 3) (RM 1,58, IC95% ,73 a 3,42) entre pacientes asignados a tratamiento con metilfenidato o placebo (evidencia de muy baja calidad). En general, los

abandonos de tratamiento (RM 1,23, IC95% ,65 a 2,33) y los abandonos asociados a los efectos adversos (RM ,62, IC95% ,07 a 5,13) fueron similares en ambos grupos del estudio (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por consumo de cocaína concurrente, no es recomendable el metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH o para reducir el consumo de cocaína (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de metilfenidato por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de nicotina

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 4 de PICO. ¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de nicotina y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina concurrente?

Dos ECA informaron de la eficacia y la seguridad de metilfenidato *vs* placebo (Winhusen et al., 2010) y lisdexanfetamina *vs* placebo (Kollins et al., 2014) en pacientes adultos con TDAH y dependencia de la nicotina concurrente. En 255 pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina en tratamiento durante 11 semanas (Winhusen et al., 2010), la proporción de pacientes que logró una mejora del TDAH (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala ADHD Rating Scale [ADHD-RS-IV] y una disminución de 1 punto en la escala CGI-S) al final del estudio fue más elevada en aquellos en tratamiento con metilfenidato que en aquellos en tratamiento con placebo (evidencia de baja calidad) (RM 2,48, IC95% 1,50 a 4,11, $p = ,004$). Por lo contrario, no hubo diferencias en la severidad de los síntomas de TDAH evaluados, también, con la escala ADHD-RS (DM -7,8; IC95% -15,76 a ,16) (evidencia de baja calidad).

Al comparar el tratamiento con lisdexanfetamina o placebo en 32 pacientes en tratamiento durante 4 semanas (Kollins et al., 2014), no se hallaron diferencias en la severidad de los síntomas de TDAH (evaluada con la escala CAARS) al final del estudio, indistintamente de si el evaluador era el investigador (DM -7,42; IC95% -16,73 a 1,89) o el paciente (DM -7,55; IC95% -15,83 a ,73) (evidencia de baja calidad).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en tratamiento activo o con placebo en ambos ECA en medidas objetivas (evaluadas mediante los niveles de monóxido de carbono [CO]) (RM 1,67, IC95% ,32 a 8,59) y medidas autoinformadas (evaluadas mediante el TLFB) (RM ,15,

IC95% ,01 a 3,49) de cese de tabaquismo o en la proporción que logró la abstinencia al final del estudio (RM 1,5, IC95% ,63 a 1,73) (evidencia de baja calidad). Los abandonos de tratamiento a las 11 y 4 semanas también fueron similares para la comparación de metilfenidato *vs* placebo (RM 1,01, IC95% ,51 a 1,98) y lisdexanfetamina *vs* placebo (RM 3,00, IC95% ,28 a 32,46) (evidencia de baja calidad). La proporción de pacientes con abandono del tratamiento debido a eventos adversos fue significativamente mayor en pacientes en tratamiento con metilfenidato que en los pacientes en tratamiento con placebo ($n = 255$, RM 3,49, IC95% 1,24 a 9,83, $p = ,02$), pero no se encontraron diferencias entre lisdexanfetamina y placebo (RM 2,82, IC95% ,11 a 74,51) (evidencia de baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y consumo de nicotina concurrente, es recomendable el uso de metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de nicotina (recomendación débil).
- No es recomendable lisdexanfetamina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) o para reducir el consumo de nicotina (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de metilfenidato o lisdexanfetamina por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por uso de sustancias

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 4 de PICO. *¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o craving de sustancias y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y TUS? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y TUS?*

Un ECA (Carpentier, De Jong, Dijkstra, Verbrugge y Krabbe, 2005) y un metaanálisis (Cunill et al., 2015) han evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento con psicoestimulantes en pacientes con TDAH y TUS. Los datos del metaanálisis fueron extraídos tras excluir a los adolescentes y los pacientes con dependencia a los opioides y las anfetaminas, dado que el ámbito de la guía no incluyó estos TUS.

En el ECA, 25 pacientes con TDAH y TUS fueron tratados con metilfenidato o placebo durante 4 semanas. La proporción de pacientes que logró una disminución del 30% en la escala Clinical Observation Scale (COS) y en la escala Global Assessment Scale (GAS) adaptada para TDAH fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con metilfenidato (RM 9,04, IC95% 1,74 a 46,89, $p = ,009$) (evidencia de muy baja calidad). No se encontraron diferencias en otras medidas, como una disminu-

ción del 30% en la puntuación en la escala ADHD-RS-IV (RM 2,25, IC95% ,63 a 8,06), una disminución del 30% en las puntuaciones combinadas de las escalas ADHD-RS-IV, COS y GAS (RM 2,25, IC95% ,63 a 8,06), y en la severidad de los síntomas evaluados al final del estudio mediante las puntuaciones en las escalas ADHD-RS-IV, COS y GAS (DM -4,20, IC95% -13,14 a 4,74; DM -3,80, IC95% -9,31 a 1,71; y DM -1,80, IC95% -4,41 a 0,81; respectivamente) (evidencia de muy baja calidad).

En el metaanálisis de 5 estudios de TDAH y TUS con 466 pacientes, la mejora de la severidad de los síntomas de TDAH (evaluada según la escala ADHD Rating Scale) fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con psicoestimulantes que los pacientes en tratamiento con placebo (RM 2,30, IC95% 1,61 a 3,30, $p < ,00001$) (evidencia de baja calidad). En este metaanálisis, las medidas de uso de drogas, tanto objetivas como autoinformadas, no mostraron una reducción del consumo de drogas entre el grupo en tratamiento activo con psicoestimulantes o el grupo en tratamiento con placebo (RM ,92, IC95% ,53 a 1,58) (evidencia de baja calidad). Además, no se observaron diferencias entre los grupos en tratamiento con psicoestimulantes o con placebo en cuanto al abandono del tratamiento por cualquier motivo (RM 1,16, IC95% ,74 a 1,84) o por eventos adversos (DR 0,00 IC95% -0,01 a 0,01) (evidencia de alta calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y TUS, es recomendable el uso de psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de sustancias (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) por motivos de seguridad (recomendación fuerte).

Pregunta 5 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o craving de sustancias y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y TUS? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y TUS?*

Los datos del metaanálisis (Cunill, Castells, Tobias y Capellà, 2015) fueron extraídos para evaluar el uso de medicamento no estimulantes en pacientes adultos con TUS. Estudios en adolescentes y con pacientes con dependencia a los opioides y las anfetaminas, además de los estudios que evaluaron el uso de medicamentos psicoestimulantes, fueron excluidos. Fueron analizados dos ECA con 225 pacientes que revisaron el tratamiento con atomoxetina. El tratamiento activo fue significativamente mejor que el tratamiento con placebo para mejorar la severidad de los síntomas de TDAH (evaluados según la escala ADHD Rating Scale) (RM 2,03, IC95% 1,20 a 3,44, $p = ,008$) (evidencia de muy baja calidad). No se

Tabla 1. *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Trastorno por uso de sustancias.*

AUTOR	DISEÑO	INTERVENCIÓN	DIAGNÓSTICO	SUSTANCIA	EXP(N)/COMP(N)	SEGUIMIENTO	VARIABLES DE RESULTADO (CLÍNICOS, DE CONSUMO, PRAGMÁTICOS Y DE SEGURIDAD)	LIMITACIONES SESGOS
Carpentier 2005	ECA, doble-ciego, diseño cruzado	Grupo 1: Metilfenidato LI 15-45 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Cualquier TUS (DSM-IV)	25/25	4 semanas	ADHD-RS-IV, COS y GAS	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento muy corto. No período de lavado. Riesgo de otros sesgos por el diseño del estudio.
Cunill 2015	RSMA de ECA	Grupo 1: cualquier fármaco para el TDAH Grupo 2: Placebo	TDAH (criterios DSM)	Cualquier TUS	337/339	De 4 a 12 semanas	-Cualquier escala de TDAH -Abstinencia autoreportada y objetiva -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Sesgo de desgaste y de otros sesgos para algunos de los estudios incluidos.
Kollins 2012	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Lis-dexamfetamina 30-70 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de nicotina (criterios diagnósticos NE)	17/15	4 semanas	-CAARS autoadministrada, CAARS administrada por el investigador -Diario de consumo y niveles de CO en aire espirado -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento muy corto.
Winhusen 2010	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato OROS 18-72 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV) y puntuación mínima de 22 en escala TDAH-RS-IV	Dependencia de nicotina (DSM-IV)	127/128	11 semanas	-ADHD-RS-IV y CGI-S -Niveles de CO en aire aspirado -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Período de seguimiento corto.
Schubiner 2002	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato LI 30-90 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de cocaína (DSM-IV)	24/24	12 semanas	-CGI-I -ASI y análisis de orina -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de otros sesgos por diferencias basales entre los dos grupos y por la eliminación de un tercer brazo de tratamiento con pemolina por dificultades en el reclutamiento.
Levin 2007	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato LS 10-60 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV-TR) y puntuación mínima de 23 en escala AARS	Dependencia de cocaína (DSM-IV TR)	53/53	13 semanas	-AARS, TAADS y CGI-I -Cuestionario de consumo y análisis de orina -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 56% de los pacientes abandonaron el tratamiento.
McRae 2010	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Atomoxetina 25-100 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de cannabis (DSM-IV)	19/19	12 semanas	-CAARS autoadministrada, CAARS administrada por el investigador, WRAADDs, CGI-I y CGI-S -TLFB, análisis de orina y MCQ -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 70% de los pacientes abandonaron el tratamiento.
Wilens 2008	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Atomoxetina 25-100 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV TR) y puntuación mínima de 20 en escala AISRS	Abuso o dependencia de alcohol (DSM-IV TR)	72/75	12 semanas	-ASRS, AISRS, CGI-S y CGI-I -TLFB y OCDS -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 46% de los pacientes abandonaron el tratamiento y existían diferencias en las causas de abandono entre los dos grupos.

Nota. AARS: Adult ADHD Self-report Scale; AISRS: Adult TDAH Investigator Symptom Rating Scale; ARS: Adult TDAH Rating Scale; ASI: Addiction Severity Index Interview; ASRS: Adult Self Report Scale; CAARS: Conners' Adult TDAH Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; CO: monóxido de carbono; COS: Clinical Observation Scale; DSM-IV TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión IV, texto revisado; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GAS: Global Assessment Scale; LI: Liberación inmediata; LS: liberación sostenida; MCQ: marijuana craving questionnaire; NE: no especificado; OCDS: Obsessive-Compulsive Drinking Scale; RSMA: revisión sistemática con metanálisis; TAADDs: Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale; TDAH-RS-IV: TDAH Rating Scale; TLFB: Time-line Follow-Back self-reported interview; TUS: Trastorno por uso de sustancias; WRAADDs: Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder scale.

encontraron diferencias significativas entre tratamiento con atomoxetina y placebo para otros resultados, incluso respecto de la reducción del uso de sustancias según medidas objetivas o autoinformadas (RM 1,47, IC95% ,68 a 3,18) (evidencia de muy baja calidad) y el abandono del tratamiento por cualquier motivo (RM 1,66, IC95% ,94 a 2,92) y por efectos adversos (DR ,03, IC95% -,01 a ,06) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y TUS, es recomendable el uso de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de sustancias (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) por motivos de seguridad (recomendación fuerte).

Tratamiento psicológico

Pregunta 6 de PICO. ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para reducir los síntomas de TDAH o para reducir el consumo de drogas de abuso en pacientes con TDAH y TUS??

No se encontró en la literatura ningún ECA o metaanálisis que abordase este objetivo.

Discusión

Este estudio ha permitido por primera vez la formulación de recomendaciones para el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS. Sin embargo, la escasa cantidad de estudios aleatorizados en personas con TDAH y TUS concurrente es preocupante. Solo dos ECA han evaluado la eficacia de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol o de cannabis y cuatro han estudiado la eficacia de los psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) en pacientes con trastorno por uso de nicotina o de cocaína.

Nuestros resultados sugieren que 1) en pacientes con TDAH y uso de alcohol, es recomendable la atomoxetina para reducir los síntomas de TDAH y el *craving* de alcohol (recomendación débil) pero no debe usarse para mejorar la retención de tratamiento (recomendación débil). 2) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de cannabis o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 3) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína, no es recomendable el uso de metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH, reducir el consumo de cocaína o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 4) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina comórbido, es recomendable el metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil). No son recomendables metilfenidato ni lisdexanfetamina para reducir el uso de nicotina o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 5) Respecto de los pacientes con TDAH y cualquier TUS, el uso de los psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). En estos pacientes, el uso de medicamentos no estimulantes es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). La atomoxetina y los psicoestimulantes parecen ser seguros en pacientes con cualquier TUS (recomendación fuerte).

Esta revisión informa de resultados mixtos respecto de la eficacia del tratamiento farmacológico para pacientes con TDAH y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. El tratamiento de TDAH en pacientes con una patología dual resulta en mejoras modestas en los síntomas de TDAH, aunque con un tamaño de efecto menor que el observado en los pacientes sin TUS (Cunill y Castells, 2016a). Por tanto, aunque puede recomendarse el tratamiento farmacológico en estos pacientes, esta recomendación es débil por la baja calidad de los estudios disponibles. Por lo contrario, no podemos recomendar el tratamiento farmacológico para TDAH para mejorar el uso de sustancias o las tasas de abandono del tratamiento. Tampoco podemos hacer recomendaciones respecto del tratamiento psicológico de TDAH ni del tratamiento de TUS en pacientes con TDAH dual debido a la ausencia de ECA que aborden la eficacia de esos tratamientos en pacientes con patología dual.

Reconocimientos

Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPBB).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- Arranz, B., Garriga, M., Bernardo, M., Gonzalez-Pinto, A., Arrojo, M., Torrens, M.,... San, L. (2022). Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use. *Adicciones*, 34, 110-127. doi:10.20882/adicciones.1504.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V. y Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 44, 269-273. doi:10.1016/s0006-3223(97)00406-x.
- Carpentier, P. J., De Jong, C. A. J., Dijkstra, B. A. G., Verbrugghe, C. A. G. y Krabbe, P. F. M. (2005). A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*, 100, 1868-1874. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01272.x.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M. y Casas, M. (2011a). Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD007813. doi:10.1002/14651858.CD007813.pub2.

- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Rigau, D., Bosch, R., Nogueira, M., Vidal, X. y Casas, M. (2011b). Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs*, 25, 157–169. doi:10.2165/11539440-000000000-00000.
- Collins, S. L., Levin, F. R., Foltin, R. W., Kleber, H. D. y Evans, S. M. (2006). Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug and Alcohol Dependence*, 82, 158–167. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.09.003.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A. y Capellà, D. (2015). Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 29, 15–23. doi:10.1177/0269881114544777.
- Cunill, R. y Castells, X. (2016a). The treatment of dual ADHD: A drop in the ocean. *Adicciones*, 28, 131–135. doi:10.20882/adicciones.836.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A. y Capellà, D. (2016b). Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*, 233, 187–197. doi:10.1007/s00213-015-4099-3.
- Dalsgaard, S., Ostergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B. y Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet*, 385, 2190–2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6.
- Gopalakrishna, G., Langendam, M. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M. y Leeflang, M. M. (2013). Guidelines for guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G. E., Liberati, A. y Schünemann, H. J. (2008). Going from evidence to recommendations. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 336, 1049–1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- Humfleet, G. L., Prochaska, J. J., Mengis, M., Cullen, J., Muñoz, R., Reus, V. y Hall, S. M. (2005). Preliminary evidence of the association between the history of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking treatment failure. *Nicotine y Tobacco Research*, 7, 453–460. doi:10.1080/14622200500125310.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259–1264. doi:10.1176/ajp.142.11.1259.
- Kollins, S. H., English, J. S., Itchon-Ramos, N., Chrisman, A. K., Dew, R., O'Brien, B. y McClernon, F. J. (2014). A pilot study of lis-dexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18, 158–168. doi:10.1177/1087054712440320.
- Lambert, N. M. y Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 533–544. doi:10.1177/002221949803100603.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J. y Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 20–29. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.07.004.
- Mannuzza, S., Klein, R., Truong, N., Moulton, J., Roizen, E., Howell, K. y Castellanos, F. (2010). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 165, 604–609. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07091465.
- McRae-Clark, A. L., Carter, R. E., Killeen, T. K., Carpenter, M. J., White, K. G. y Brady, K. T. (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal on Addictions*, 19, 481–489. doi:10.1111/j.1521-0391.2010.00076.x.
- Oxman, A. D., Schünemann, H. J. y Fretheim, A. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems*, 4, 14. doi:10.1186/1478-4505-4-14.
- Pérez de Los Cobos, J., Siñol, N., Puerta, C., Cantillano, V., López Zurita, C. y Trujols, J. (2011). Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Research*, 185, 205–210. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.019.
- Perez De Los Cobos, J., Siñol, N., Perez, V. y Trujols, J. (2014). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 337–356. doi:10.1111/bcp.12045.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W. y Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7, 373–378. doi:10.1016/0899-3289(95)90030-6.
- San, L. y Arranz, B. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3–5. doi:10.20882/adicciones.784.
- Schubiner, H., Saules, K. K., Arfken, C. L., Johanson, C. E., Schuster, C. R., Lockhart, N.,... Pihlgren, E. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 286–294. doi:10.1037/1064-1297.10.3.286.

- Torgersen, T., Gjervan, B. y Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60, 38–43. doi:10.1080/08039480500520665.
- Urcelay, G. P. y Dalley, J. W. (2012). Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: A neuropsychological perspective. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 9, 173–197. doi:10.1007/7854_2011_119.
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M.,... Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 11–19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V y Spencer, T. (1997). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 475–482.
- Wilens, T. E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 283–301. doi:10.1016/S0193-953X(03)00113-8.
- Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C. y Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *American Journal on Addictions*, 16 (Suppl. 1), 14–23. doi:10.1080/10550490601082742.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R.,... Fusillo, S. (2008a). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 21–31. doi:10.1097/chi.0b013e31815a56f1.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., Michelson, D., Ramsey, J. L., Moore, R. J.,... Levine, L. R. (2008b). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 145–154. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.02.009.
- Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Brigham, G. S., Liu, D. S., Green, C. A., Covey, L. S.,... Dorer, E. M. (2010). Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 1680–1688. doi:10.4088/JCP.09m05089gry.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

Ante la preparación de un artículo de cara a su publicación se deben revisar y aplicar las normas extensas, que pueden ser consultadas en www.adicciones.es

Adicciones está editada por Socidrogalcohol, Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y otras Toxicomanías. Adicciones publica artículos originales sobre el tratamiento, la prevención, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones de cualquier tipo, procedentes de distintas disciplinas (medicina, psicología, investigación básica, investigación social, etc.). Todos los artículos son seleccionados después de pasar un proceso de revisión anónimo hecho por expertos en cada tema. Adicciones publica 4 números al año. Adicciones tiene las secciones de editorial, artículos originales, informes breves, artículos de revisión y cartas al director. La revista se publica en español, aunque admite artículos en inglés. Cuando publica un artículo en inglés, puede exigir su traducción también al español, pero no es la norma.

Papel. La revista Adicciones está impresa en papel estucado fabricado con pastas libres de cloro (TCF).

Conflictos de intereses. La política de la revista es que en todos los artículos y editoriales conste expresamente la existencia o no de conflicto de intereses en el apartado correspondiente. Todos los conflictos de interés son importantes, pero especial cuidado hay que poner en el caso de haber recibido para el estudio financiación de la industria farmacéutica, alcoholera, tabaquera, etc. La revista Adicciones sigue en este tema las recomendaciones de ISAJE (International Society of Addiction Journal Editors). Tener conflicto de intereses no significa no poder publicar el artículo. En caso de duda sobre esta cuestión se debe contactar con el editor.

Autoría. Es muy importante que únicamente se consideren autores aquellos que han hecho sustanciales contribuciones: 1) a la concepción y diseño, adquisición de datos, o el análisis e interpretación de datos; 2) a la redacción del artículo o a su revisión crítica; y 3) que ha dado su aprobación de la versión que se publicará. Los autores deben asegurarse de que partes significativas del material aportado no ha sido publicado con anterioridad. En caso de que puedan tener dudas sobre el cumplimiento de esta norma, deberán presentar copias de lo publicado o de lo presentado para publicación a otras revistas antes de poder ser considerado el artículo para su revisión. En caso de dudas sobre alguno de los aspectos anteriores los autores deben consultar el acuerdo de Farmington al que está adherida la revista Adicciones (Anexo 1), las normas de "Sponsorship, authorship, and accountability" del International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org/sponsor.htm) o las normas de publicación de la American Psychological Association, 6ª edición (2010) (www.apastyle.org). El editor de la revista puede dirigirse a los autores del artículo para que especifiquen cual ha sido la contribución de cada uno de ellos.

Preparación de manuscritos. Los autores deben seguir exclusivamente para la presentación de sus manuscritos las Normas de Publicación de la American Psychological Association (6ª edición, 2010; <http://www.apastyle.org>). Las excepciones a esta regla son mínimas y dependen sólo de las diferencias que puede haber en el uso del español y del inglés. Por ejemplo, los ingleses utilizan en la bibliografía el signo '&' antes del último autor, mientras que en español dicho signo se corresponde exactamente con la 'y' (por tanto los artículos en español utilizarán solo la 'y'); otra diferencia puede ser en los títulos de los artículos, puesto que en inglés se pone en mayúscula la primera letra de muchas de las palabras, mientras que en español sólo ponemos la primera...

NO existe un límite exacto de palabras para los trabajos que se presenten. Pero deberá cuidarse mucho que toda la información que se incluya sea estrictamente la necesaria.

Es importante que los artículos sean interesantes para la comunidad científica del campo de las adicciones. Se evitarán trabajos que se refieran a realidades muy concretas –a menos que precisamente en ello resida su interés–, o que sean básicamente descriptivos –a menos, nuevamente, que se trate de algo novedoso.

Artículos originales. Serán preferentemente trabajos de investigación clínicos o experimentales sobre el campo de las drogodependencias o las adicciones. Pero también pueden ser aceptados trabajos teóricos o de otro tipo.

Informes breves. En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, casos clínicos, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, primeros resultados de un estudio amplio, etc.) pueden ser publicados de forma abreviada y rápida.

Artículos de revisión. Presentarán la actualización de un tema de forma rigurosa y exhaustiva. Deberán regirse normalmente por metodologías sistematizadas. El contenido del artículo podrá llevar los apartados necesarios para la mejor comprensión de los lectores. En su parte final debe aparecer un apartado de discusión o conclusiones. La extensión preferiblemente no debería superar las 5.000 palabras, pero siempre que esté justificado, se admitirían revisiones más largas.

Cartas al Director. Tendrán normalmente un máximo de 800 palabras, 10 referencias y una tabla o figura. Pueden consistir en una presentación breve sobre algo novedoso, una investigación original, o la contestación o matización a un artículo publicado en la revista. Cuando sea éste el caso la carta tendrá que recibirse dentro de las 6 semanas subsiguientes a la publicación del artículo en el número de la revista

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

Envío electrónico. La forma más rápida y preferente de enviar artículos para su revisión editorial es a través de www.adicciones.es. Allí encontrará todas las instrucciones a seguir y la forma de adjuntar el original. Todo el seguimiento del proceso de revisión y editorial se realizará a través de la web (a través de la plataforma de RECYT). Ésta es la única forma prevista para envío de artículos (pero si tiene alguna duda puede comunicarse con secretaria@adicciones.es). Será muy útil para facilitar el proceso de revisión que en el momento del envío del artículo proporcione a través de la misma plataforma información sobre por lo menos dos posibles revisores para su artículo (nombre, institución y correo electrónico). Estos revisores deberán ser expertos en el tema y no estar ligados a la investigación que se desarrolla en el trabajo presentado. Tampoco podrán pertenecer al actual Comité de Redacción o Editorial. La revista se reserva la decisión de utilizar o no dichos revisores propuestos. El editor señalará además normalmente otros revisores. Recordar que el proceso de revisión es anónimo para los autores. Caso de que no fuese posible por alguna razón o tuviese algún problema con el envío del artículo a través de la web, le agradeceremos que se ponga en contacto con secretaria@adicciones.es o al teléfono (+34) 971727434 o a Editor de Adicciones. Rambla, 15, 2ª, 3ª. 07003 Palma de Mallorca.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

Todas las hojas deberán ir numeradas correlativamente en la parte superior derecha. Cada parte del manuscrito empezará una página en el siguiente orden:

1. En la *primera página* del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos:

- Título del artículo, en minúsculas (en castellano e inglés) excepto la letra inicial.
- Nombre de los autores completo (no sólo iniciales), y uno o dos apellidos del/los autor/es (p. ej.: Miguel García o Miguel García Rodríguez o bien Miguel García-Rodríguez, teniendo en cuenta que la forma que hayan utilizado los autores es la que se enviará a las bases de datos) en minúsculas, excepto la letra inicial. Los distintos autores vendrán separados por punto y coma. Detrás del apellido de cada autor, sin espacio intermedio y en superíndice, deberá ir un asterisco de llamada (1 asterisco para el primero, 2 para el segundo, etc.). Estos asteriscos son necesarios para indicar en el siguiente punto la institución donde se ha realizado el trabajo.
- Precedidos por un asterisco o los que fuesen necesarios –según el punto anterior– se indicarán el nombre/s del centro/s donde se ha realizado el trabajo o donde trabajan los autores.

Al final de la primera página (no como 'nota al pie') se colocará este texto: "Enviar correspondencia a: ...", indicando el nombre, la dirección postal, correo electrónico u otra información mediante la cual el autor elegido podrá ser contactado. Este será

el autor al cual la secretaría se dirigirá durante el proceso de revisión, a menos que se acuerde mutuamente otra solución.

2. La *segunda hoja* del artículo incluirá un resumen del trabajo presentado, tanto en español como en inglés. Dicho resumen tendrá alrededor de 250 palabras. Siguiendo las normas de publicación internacional ya citadas, el resumen debe especificar los objetivos del estudio o investigación; la metodología fundamental utilizada; los principales resultados; y las conclusiones más importantes y/o novedosas. El resumen debe redactarse en uno o varios párrafos siguiendo las normas de publicación de la APA, sin atender a las divisiones de antecedentes, método, etc.

Después del resumen se incluirá un listado de alrededor de 5 Palabras clave en español y luego en inglés (Key words) en minúsculas y separadas por comas que, a ser posible, se adapten a las normalmente utilizadas en los índices al uso (ej., Index Medicus, Psychological Abstracts, Índice Médico Español).

3. La *tercera hoja* dará inicio al texto del artículo. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siguiendo, siempre que sea posible por las características del estudio, el esquema general siguiente: Introducción (no obstante la palabra introducción no se pondrá, pues se da por supuesta), Método, Resultados, Discusión, Reconocimientos, Conflicto de intereses y Referencias.

Introducción. Será breve y deberá proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No debe contener tablas ni figuras, a menos que sean imprescindibles para la comprensión del texto. Debe incluir un último párrafo en el que se exponga de forma clara el o los objetivos del trabajo. Siempre que se pretenda publicar una observación muy infrecuente, debe precisarse en el texto el método de pesquisa bibliográfica, las palabras claves empleadas, los años de cobertura y la fecha de actualización.

Métodos. Se describirá claramente la metodología empleada (selección de la muestra, como se recogieron los datos, instrumentos de recogida de datos o de evaluación, temporalización,...). Se deben identificar los métodos, instrumentos de evaluación, tratamientos, fármacos utilizados, aparatos, sistema de evaluación, pruebas estadísticas si son novedosas, métodos nuevos, etc. Debe especificarse el tipo de estudio (descriptivo, epidemiológico, experimental, ensayo clínico, etc.), sistema de asignación de los sujetos a grupos, aleatorización, etc. Cuando haya un protocolo debe citarse. Cuando los experimentos son realizados con animales o el ensayo es experimental en humanos debe especificarse explícitamente que se han seguido las normas éticas deontológicas, de investigación y que se han cumplido los convenios internacionales de experimentación animal o humana. Debe especificarse el tipo de análisis estadístico que se va a utilizar, describirlo cuando éste sea nuevo o poco conocido, e indicar el paquete estadístico que se va a utilizar. Se valorará positivamente si se ha conseguido la aprobación del estudio por algún comité ético o se podrá exigir cuando el estudio realizado lo requiera.

Resultados. Los resultados deben presentarse en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. Utilice sólo aquellas tablas y figuras estrictamente necesarias, que expresen claramente los resultados del estudio. No duplique los datos en tablas y figuras. No repita en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes. Enfátice y resuma sólo las observaciones más importantes. Adicciones adopta el sistema convencional del 5% como valor para la significación estadística y no acepta tener en cuenta las tendencias para valores menores.

Los ensayos clínicos aleatorizados deben adecuarse a las guías CONSORT (www.consort-statement.org) y los estudios con diseños no experimentales a las guías TREND (www.trend-statement.org/asp/trend.asp) para la mayor claridad de los lectores y revisores del trabajo. Igualmente, se presentarán los estadísticos del tamaño del efecto.

Discusión. Enfatizará los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan del mismo. No repita en detalle los resultados que ha presentado en la sección anterior ni en la introducción. Destaque lo más importante y controvertido y relacionelo con otros estudios relevantes sobre el tema. No haga suposiciones si no se ven apoyadas por los datos. Cuando sea apropiado pueden incluirse recomendaciones. Indique las implicaciones de sus hallazgos y sus limitaciones (estas preferiblemente formarán un párrafo al final del artículo).

Reconocimientos. Este apartado se situará al final del texto del artículo y justo antes del apartado de Referencias. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Pueden incluirse todas aquellas personas que hayan ayudado en la preparación del artículo, pero no con la intensidad requerida para ser considerados autores. Si el trabajo ha sido financiado se indicará la entidad financiadora.

Conflicto de intereses. Todos los artículos, editoriales, comentarios, opiniones, reseñas de libros y cartas que se publican en la revista estarán acompañados por una declaración sobre los posibles o reales conflictos de interés o una declaración de que los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Referencias. Seguirán de forma estricta las normas de la American Psychological Association [American Psychological Association (2010). Publication Manual of the American Psychological Association (6th ed.). Washington, DC. <http://www.apastyle.org>]

Tablas y figuras. Irán al final del texto, numeradas, y cada una en una página distinta, siguiendo el diseño propio de la APA.

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

Los artículos son enviados a la revista a través de la www.adicciones.es. Los autores reciben al enviar el artículo unas claves para poder entrar en la web y revisar la situación de su artículo. No obstante el editor de la revista enviará un mensaje cuando tenga una decisión tomada o quiera preguntar alguna cuestión. Una vez recibido el manuscrito en la Redacción de la Revista Adicciones empezará el proceso de revisión.

El Editor, normalmente consultando con los editores asociados, puede desestimar de entrada un artículo que entienda que claramente no reúne la calidad suficiente o no entra dentro de las prioridades de la revista. El editor puede rechazar de entrada aquellos artículos que no cumplan estrictamente dicha normativa, sin pasarlo a revisión.

Los manuscritos serán enviados por el Editor o los Editores Asociados a dos o más expertos en el tema (revisores), que harán los comentarios pertinentes sobre el mismo y que requerirán aquellos cambios que estimen necesarios; también pueden dar su opinión sobre la aceptación o rechazo del artículo. La última decisión, basada en el informe de los revisores, o del editor asociado que se hubiese responsabilizado de la revisión, será tomada por el Editor de la revista, que podrá consultar además a los Editores asociados. En todo el proceso de revisión se mantendrá el principio de confidencialidad por parte de los revisores hacia el trabajo que revisan, así como la confidencialidad de los nombres de los revisores entre ellos o ante los autores del manuscrito.

El resultado de la revisión del manuscrito será enviado al autor de correspondencia que viene en el artículo indicándole su aceptación, rechazo o la necesidad de someterse a una nueva revisión una vez tenidos en cuenta los comentarios de los revisores o del editor. El autor, si es el caso, deberá hacer los cambios señalados –cuando esté de acuerdo con ellos–, enviando:

- Una copia del manuscrito revisado.
- Otro documento en donde se exponga de forma detallada las principales modificaciones efectuadas, así como sus propios comentarios sobre los principales aspectos de la revisión, con los que obviamente puede estar en desacuerdo.

Una vez aceptado el artículo, se enviará a los autores las pruebas de imprenta para que las corrijan. Los autores son totalmente responsables de la versión final que se publique. Los autores pueden hacer el uso que crean pertinente para la difusión del artículo, siempre que quede clara toda la información necesaria acerca de la revista donde ha sido publicado.

Copyright y permisos. Los derechos de copyright de todos los artículos publicados en la revista Adicciones pasan a ser propiedad de la revista. La cesión de derechos será firmada por el autor o autores cuando envíen su manuscrito para su consideración de publicación. Los autores se comprometen a acompañar el manuscrito de todos los permisos correspondientes para reproducir material previamente publicado que se va a incluir en el manuscrito, como texto, tablas, figuras, etc.

editorial

Manejo clínico de los pacientes adultos con un trastorno mental grave y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical management of adult patients with serious mental disorder and comorbid diagnosis of substance use disorder

LUIS SAN, BELÉN ARRANZ, MIGUEL BERNARDO, MANUEL ARROJO, ANA GONZÁLEZ-PINTO,

GRUPO DE EXPERTOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PATOLOGÍA DUAL..... 91

originales / originals

La relación entre el gradiente socioeconómico y el consumo de cigarrillos en España

The relationship between the socio-economic gradient and cigarette consumption in Spain

JUAN MANUEL MARTÍN ÁLVAREZ, JORGE BARRIENTOS MARÍN, JOSÉ MARÍA MILLÁN 94

revisión / review

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno del espectro esquizofrénico y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use

BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, MIQUEL BERNARDO, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVI CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 110

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con depresión y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder

MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, MAGI FARRÉ, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MIQUEL BERNARDO, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 128

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use

ANA GONZÁLEZ-PINTO, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, MIQUEL BERNARDO, MANUEL ARROJO, RUTH CUNILL, XAVI CASTELL, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, LUIS SAN 142

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con un trastorno de ansiedad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with an anxiety disorder and comorbid substance use

PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, MANUEL ARROJO, MIQUEL BERNARDO, ANA GONZÁLEZ-PINTO, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, MARTA TORRENS, FRANCINA FONSECA, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, LUIS SAN 157

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use

RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS, ANA GONZÁLEZ-PINTO, MANUEL ARROJO, MIQUEL BERNARDO, PILAR A. SÁIZ, GERARDO FLÓREZ, MARTA TORRENS, JUDIT TIRADO-MUÑOZ, FRANCINA FONSECA, BELÉN ARRANZ, MARINA GARRIGA, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA, IÑAKI ZORRILLA, ELISARDO BECOÑA, ANA LÓPEZ, LUIS SAN 168