

ORGANIZA



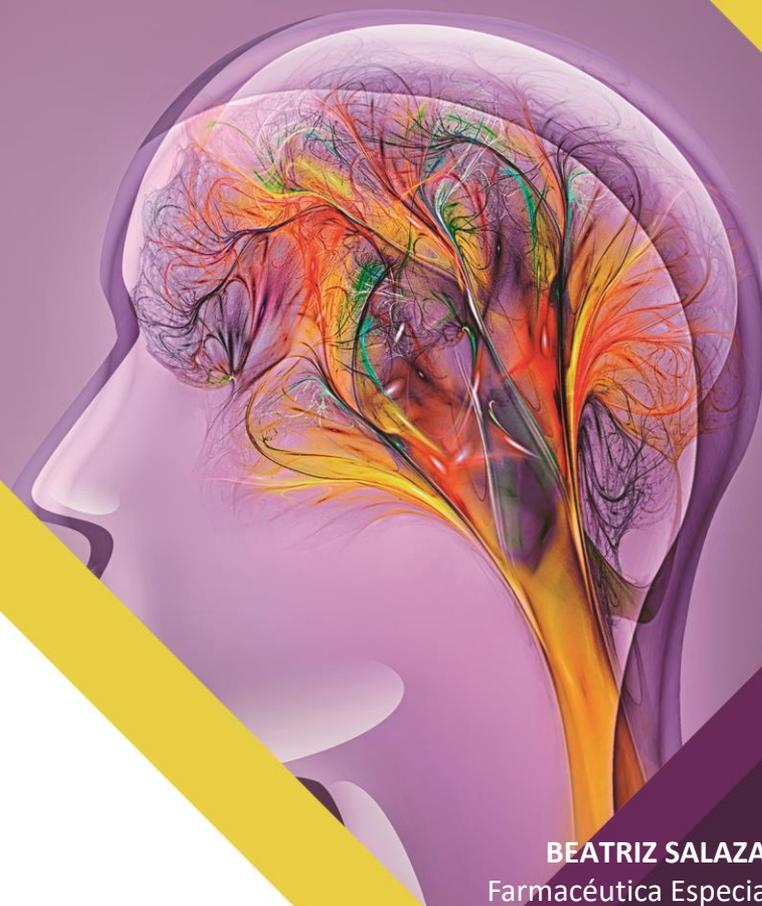
CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN COMÓRBIDA Y TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

IV Jornada

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

PATOLOGÍA DUAL.

¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA O EN LA EXPERIENCIA?



BEATRIZ SALAZAR LAYA

Farmacéutica Especialista en
Farmacia Hospitalaria
BCPP

Complejo Hospitalario
Universitario de Ferrol (A Coruña)

DEPRESIÓN DUAL

Los pacientes con comorbilidad TD+TUS:

- Peor respuesta a tratamientos
- Mayores tasas de DRT
- Policonsumo
- Mayor sintomatología
- Mayor riesgo de hospitalización

Peor funcionabilidad
Dificultad diagnóstica
Acceso a tratamientos

Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. Cali A. Et al. International Review of Neurobiology, Volume 157. 2021.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



DEPRESIÓN DUAL: TRATAMIENTO



La comorbilidad TD+TUS → **TRATAMIENTO MÁS COMPLEJO**

Dependiente de si el TD es

- PRIMARIO
- SECUNDARIO (Depresión inducida por sustancias, DIS)

La tasa de depresión resistente a tratamiento (**DRT**) es el **doble** en aquellos con TD primario.

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

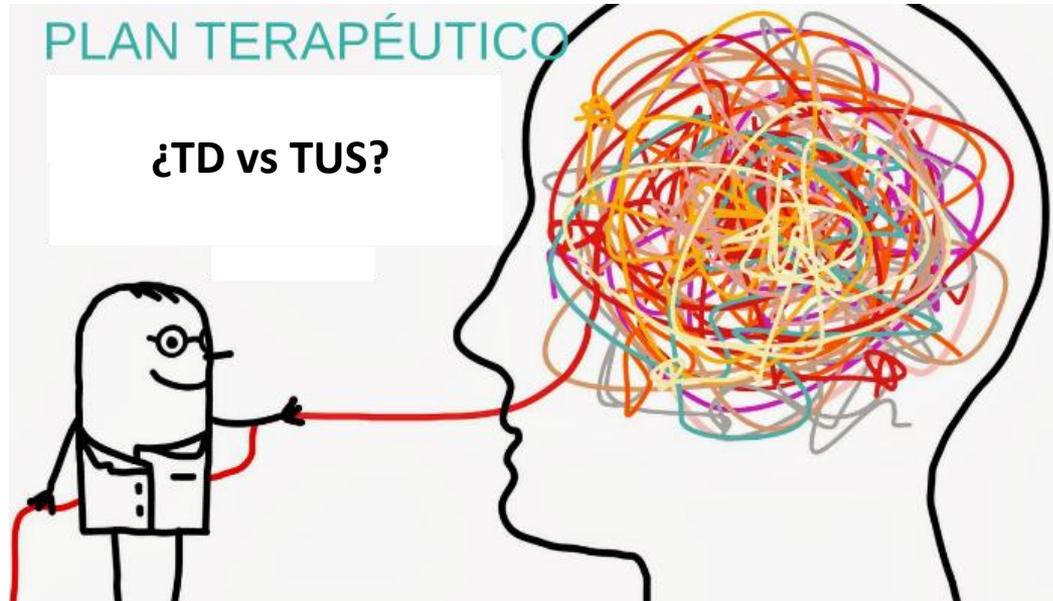
**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TRATAMIENTO: ¿CÓMO LO ABORDAMOS?



**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TRATAMIENTO: EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

- POCOS ESTUDIOS
- Los pacientes con TUS **excluidos** de los EC con ATD
- Muestras muy pequeñas

Diseño del estudio

Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico "Mundo real"
seguimiento medio de 12 meses

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 75 años
- MADRS > 20 Depresión moderada o grave.
- Resistencia a más de 2 tratamientos antidepresivos a tiempo y dosis correctas
- Massachusetts General Questionnaire
- Pacientes que inician una nueva estrategia terapéutica farmacológica o no farmacológica

Criterios de Exclusión

- TDM con síntomas psicóticos
- T Bipolar
- Discapacidad intelectual
- Conducta suicida en el año previo
- Dependencia de tóxicos en los 6 meses previos

Major depression and comorbid substance use disorders. Lori Davis, et al. Current Opinion in Psychiatry 2008, 21:14–18

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO: EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

- Estudios publicados:

- N° limitado

- Muestras pequeñas

- **No estudios comparativos**

- Baja evidencia



- Bajo interés comercial: no EC

- Ausencia de tratamientos con indicación autorizada en FT

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO: EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

- Estudios publicados

- N° limitado

- Muestras pequeñas

- No estudios controlados

- Baja evidencia

INSUFICIENTE para recomendar la mejor aproximación terapéutica

- Bajo interés comercial: no EC

- Ausencia de tratamientos con indicación autorizada en FT

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: Evidencia

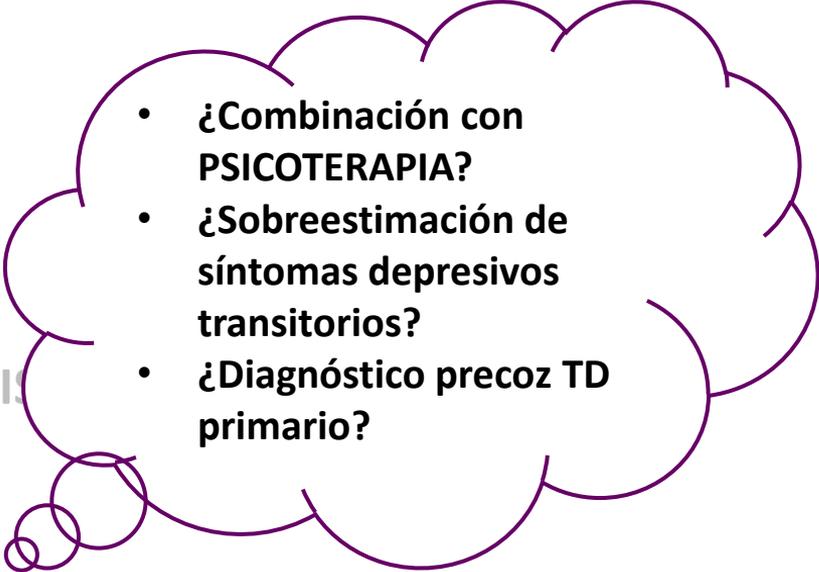
Resultados en los estudios:

- ATD → Baja respuesta sobre TUS
- Mejores resultados: **ATD+SUPERVISIÓN+PSICOEDUCACIÓN**
- Aplicar **GPC** (sobre todo en DRT)
- Alta tasa de respuesta a PLACEBO

TRATAMIENTO DD: Evidencia

Resultados en los estudios:

- ATD → Baja respuesta sobre TUS
- Mejores resultados: **ATD+SUPERVISIÓN**
- Si criterios de DRT: GPC
- Alta tasa de respuesta a PLACEBO

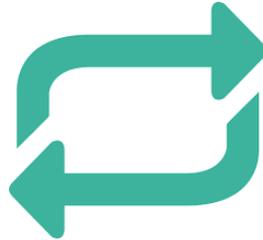
- 
- ¿Combinación con PSICOTERAPIA?
 - ¿Sobreestimación de síntomas depresivos transitorios?
 - ¿Diagnóstico precoz TD primario?

TRATAMIENTO: RECOMENDACIONES GENERALES

TERAPIA COMBINADA: tratamiento simultáneo de TUS+TD



La mejoría de uno es la mejoría del otro



TRATAMIENTO DD: RECOMENDACIONES GENERALES

1. Tratar el episodio depresivo a pesar del consumo activo.
2. Tener en cuenta AMBOS trastornos → el tratamiento de la depresión **NO** puede sustituir al de la adicción.
3. Tratar la adicción → tratamiento CONCOMITANTE para el TUS.
4. El uso de sustancias NO ES UNA LIMITACIÓN para el tratamiento del TD.
5. Los efectos de los ATD son superiores cuando los pacientes presentan un TD independiente (primario)
6. El tratamiento debe contemplar un **ABORDAJE FARMACOLÓGICO Y PSICOTERAPÉUTICO.**

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD

Ningún ATD parece ser más eficaz para AMBOS trastornos

- Síntomas depresivos **LEVES +TUS:**
 - ✓ PSICOTERAPIA (TCC, MET)
 - ✓ Asegurar abstinencia
- Síntomas depresivos **MODERADOS-SEVEROS:**
 - ✓ Psicoterapia

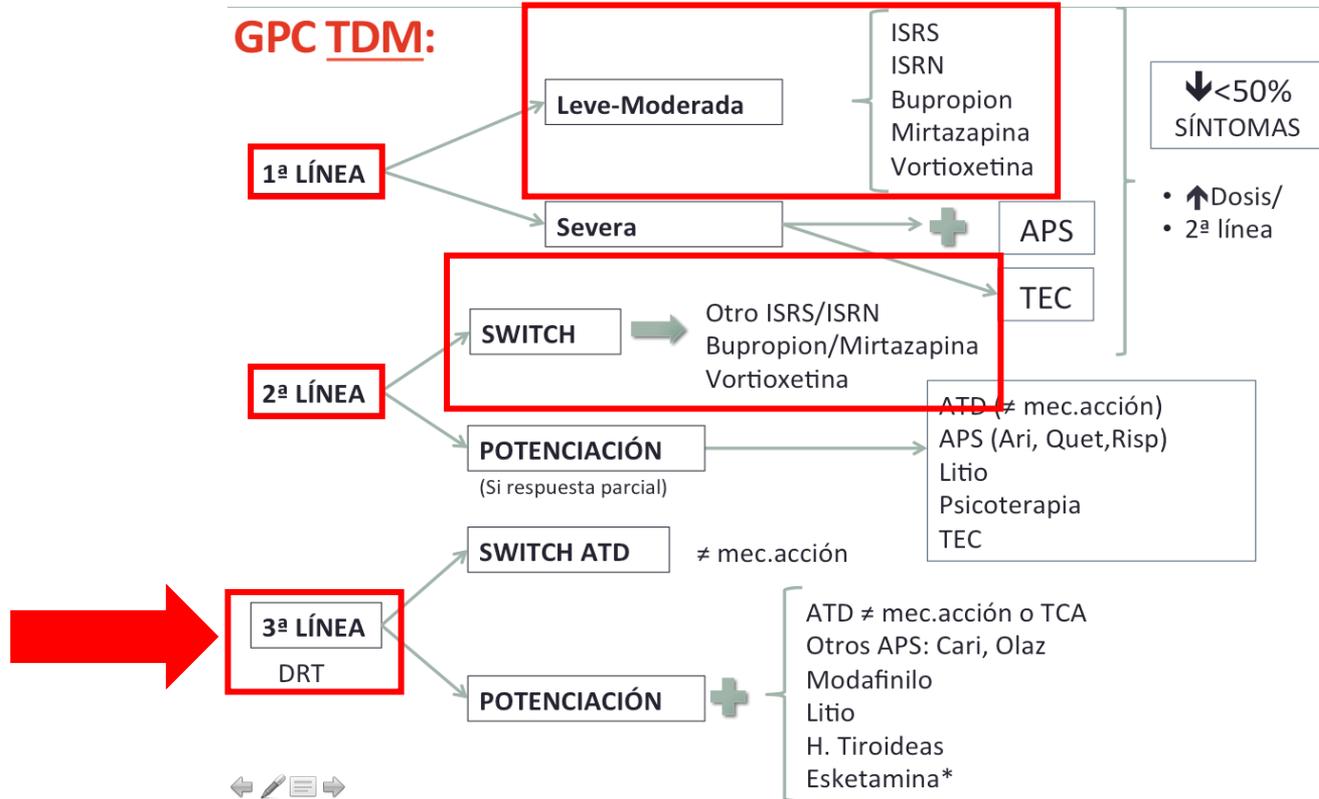


✓ Tratamiento farmacológico



GPC para TDM

GPC TDM:



TRATAMIENTO DD: ENFOQUE TERAPÉUTICO

Debe contemplar:

- Eficacia de los distintos fármacos
- Aspectos de seguridad
- Interacciones con el consumo de distintas sustancias
- Potencial abuso de los distintos fármacos administrados

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD

1ª LÍNEA → ISRS



**No han demostrado eficacia
significativa en ningún estudio
publicado**

TRATAMIENTO DD

1ª LÍNEA → ISRS

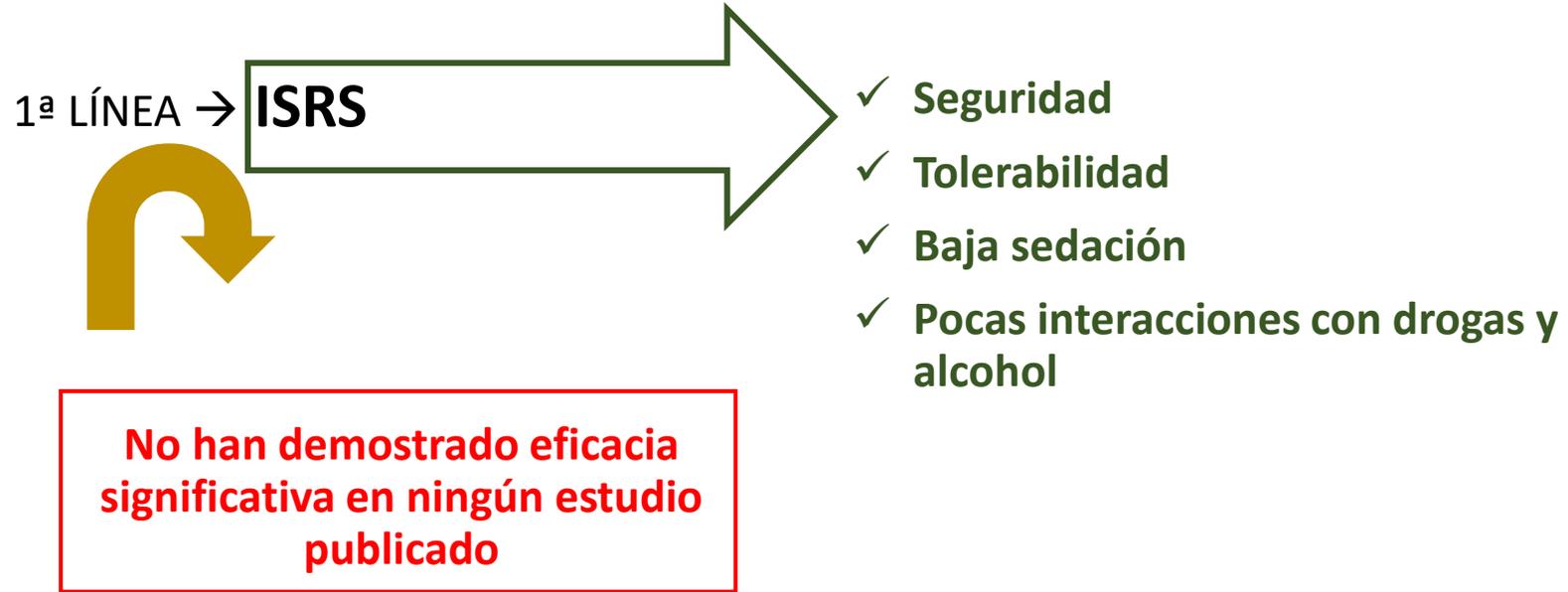


No han demostrado eficacia significativa en ningún estudio publicado

¿POR QUÉ SON DE ELECCIÓN?



TRATAMIENTO DD



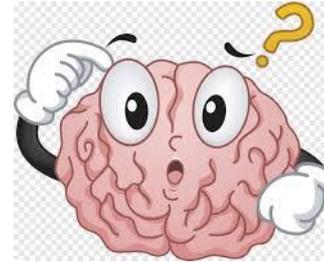
TRATAMIENTO DD

1ª LÍNEA → ISRS



**No han demostrado eficacia
significativa en ningún estudio
publicado**

¿SE USAN REALMENTE EN 1º LÍNEA?



TRATAMIENTO DD

- 2ª LÍNEA → **ATD con mecanismo acción NA o mixto:**
 - ✓ **ISRN**
 - ✓ **TCAs** (Imipramina, nortriptilina, doxepina)
 - ✓ **BUPROPION**

**¿Mayor
eficacia?**

TRATAMIENTO DD

-  **1ª LÍNEA** ATD con mecanismo acción NA o mixto:
 - ✓ ISRN
 - ✓ TCAs (Imipramina, nortriptilina, doxepina)
 - ✓ BUPROPION

¿Mayor
eficacia?

TRATAMIENTO DD

•  **1ª LÍNEA**

ATD con mecanismo acción NA o mixto:



¡¡OJO!!

- ✓ ISRN
- ✓ TCAs (Imipramina, nortriptilina, doxepina)
- ✓ BUPROPION

Bupropion
Venlafaxina
Amitriptilina



¡RIESGO DE ABUSO!
Uso con precaución

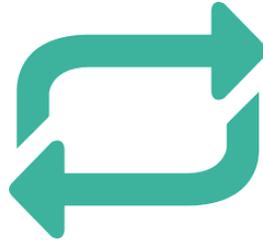
TRATAMIENTO: RECOMENDACIONES GENERALES



TERAPIA COMBINADA: tratamiento simultáneo de TUS+TD



La mejoría de uno es la mejoría del otro



TERAPIA COMBINADA: TABACO

Farmacoterapia
reposición de nicotina



BUPROPION
NORTRIPTILINA

Efectos terapéuticos
incluso en población
sin TD primario
concomitante



The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. Meg Fluharty M. Et al. Nicotine & Tobacco Research, 2017, 3–13

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TERAPIA COMBINADA: ALCOHOL

ATD: TCA > ISRS

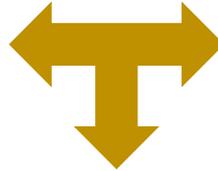
No reducen el consumo de alcohol



NALTREXONA

ACAMPROSATO

DISULFIRAM



COMBINACIONES:

Sertralina + Naltrexona

Citalopram + Naltrexona

Escitalopram + Acamprosato

Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. R. Kathryn McHugh and Roger D. Weiss. *Alcohol Res.* 2019;40(1):01.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TERAPIA COMBINADA: ALCOHOL

ATD: TCA > ISRS

No reducen el consumo
alcohol

- ✓ ↓ Consumo
- ✓ Mejoran abstinencia
- ✓ ↑ Tº recaída

NALTREXONA

ACAMPROSATO

DISULFIRAM

COMBINACIONES:

Sertralina + Naltrexona

Citalopram + Naltrexona

Escitalopram + Acamprosato

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TERAPIA COMBINADA: CANNABIS

No medicación para el TUC



Aliviar síntomas abstinencia:

GABAPENTINA

NAC (adolescentes)



Ningún ATD ha demostrado ser más eficaz

Cannabis and Depression. Daniel Feingold and Aviv Weinstein. Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology.

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA



TERAPIA COMBINADA: OPIÁCEOS

Distinguir entre:

- Bajo prescripción médica (dolor)



ISRN o TCA

- Opioides ilegales



BUPRENORFINA
(+/- NALOXONA)

↓ Consumo
Mejoran TD

Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction. MarkD. Sullivan, MD, PhD. Clin J Pain Volume 34, Number 9, September 2018.

TERAPIA COMBINADA: ESTIMULANTES

TUS:

1ª línea: enfoque no farmacológico

2ª línea: enfoque sintomático

- Topiramato
- Disulfiram
- Modafinilo



TD:

ISRS (sertralina)

TCA

Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. Cali A. et al. International Review of Neurobiology, Volume 157. 2021

TRATAMIENTO DD: DURACIÓN

- **TD primario**: mantener
- **DIS**:
 - Considerar retirar ATD si hay abstinencia mantenida y los síntomas depresivos han remitido, durante al menos 6 meses³.
 - Si persistencia de síntomas tras un periodo de abstinencia (>4 semanas) → TD primario.
 - Se asocia al riesgo independiente de desarrollar un TD más adelante.

Use of Antidepressants in patients with co-occurring depression and substance use disorders. Carey TL. Handbook of experimental pharmacology 250.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: ADOLESCENTES

- Alta frecuencia de comorbilidad TUS+TD
- Altas consecuencias psicosociales
- ↑ Tasas de ideación suicida/intentos autolíticos

Screening de TD
en adolescentes
con TUS

TRATAMIENTO: ABORDAJE INTEGRADO

1. **1ª línea:** PSICOTERAPIA: + efectivo (MET/TCC)
2. Monitorizar síntomas depresivos y test de drogas
3. Si fallo → ATD: **FLUOXETINA o SERTRALINA**
4. Terapia familiar

Adolescent treatment outcomes for comorbid depression and substance misuse: A systematic review and synthesis of the literatura.
Babowitch et al.. Journal of Affective Disorders 201 (2016) 25–33

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: investigación

Estudios más recientes: uso de drogas de abuso para el tratamiento del TD y de las adicciones:

- **Nicotina (parches)** → Déficits cognitivos y afectivos (no fumadores)
- **Cannabis medicinal:** activación receptor CB₁ (modulación 5-HT)
- **Alucinógenos** (LSD, psilocibina)
- **Ketamina**
 - la más estudiada: efecto antidepresivo muy rápido
 - No estudios en DD
- **Opioides:** antagonistas receptor κ



Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. Cali A. et al. International Review of Neurobiology, Volume 157. 2021

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: Seguridad

Dos aspectos a tener en cuenta:

- ✓ Potencial de **abuso** de los ATD
- ✓ **INTERACCIONES** entre los ATD y las sustancias de abuso

Patología Dual en Depresión: recomendaciones en el tratamiento. Tirado-Muñoz J, et al. Adicciones vol 30, 1. 2018.

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: Seguridad

Potencial de **abuso** de los ATD:

- ✓ Mayor riesgo con ATD estimulantes o sedantes:
 - ✓ **TCA**s: propiedades sedantes y anticolinérgicas
 - EUFORIA, DISOCIACIÓN
 - Riesgo de sobredosis (taquicardia, FA, bloqueo cardiaco, convulsiones...)
 - ✓ **BUPROPION**: vía nasal (efectos ≈ CC)
 - ✓ **ISRS**: dosis altas+alcohol o MDMA (efectos ≈ anfetamínicos)
 - ✓ **Tianeptina**: psicoestimulante

TRATAMIENTO DD: Seguridad

INTERACCIONES ATD - sustancias de abuso:

• TCAs+Alcohol:

- Consumo agudo
- Consumo crónico

• Cocaína: inhibe CYP2D6

• THC+TCA → taquicardia, delirio

• THC+fluoxetina → manía

• Heroína: depresión SNC

• MDMA: Síndrome serotoninérgico

Tabla 6. Principales interacciones en el manejo clínico de la depresión dual

Sustancia/fármaco	Antidepresivo	Efecto
Benzodiazepinas	Tricíclicos	• ↑ concentraciones plasmáticas de <i>desipramina</i> e <i>imipramina</i>
	ISRS	<i>Fluoxetina</i> y <i>fluvoxamina</i> • ↑ concentraciones plasmáticas de <i>alprazolam</i> y <i>diazepam</i>
Disulfiram	Tricíclicos	• ↑ concentraciones plasmáticas de <i>desipramina</i> y <i>amitriptyline</i> por ↑ del metabolismo y ↑ de la neurotoxicidad de la combinación <i>Tranylcypromina</i> , • Psicosis confusional con la combinación
	IMAO	
Opioides	Tricíclicos	<i>Metadona</i> : • ↑ riesgo de prolongación del intervalo QTc • ↑ riesgo mortalidad si sobredosis • ↑ concentraciones plasmáticas de metadona si hay administración conjunta con <i>desipramina</i> : <i>Morfina</i> : • ↑ biodisponibilidad y efecto analgésico <i>Doxepina</i> • puede inducir delirium durante el SAO
	ISRS	<i>Metadona</i> y <i>buprenorfina</i> • ↑ riesgo de síndrome serotoninérgico • ↑ concentraciones plasmáticas de metadona por ↑ eliminación con <i>fluvoxamina</i>
	MAO/RIMA	<i>Moclobemida</i> : ↑ efectos de morfina, fentanilo y metadona
	Otros antidepresivos	<i>Mirtazapina</i> ↑ riesgo de prolongación del intervalo QTc con metadona
Alcohol	Tricíclicos	↑ toxicidad del alcohol ↑ función cognitiva riesgo de convulsiones (<i>maprotilina</i>)
	ISRS	↑ sedación (<i>fluvoxamina</i>).
	IMAO	↑ efectos del alcohol Crisis hipertensivas, por liberación de catecolaminas
	Otros antidepresivos	↑ sedación (<i>trazodona</i> y <i>mirtazapina</i>)
Estimulantes (cocaína/anfetamina)	Tricíclicos y ISRS	↑ <i>craving</i> y el umbral convulsivo ↑ de la frecuencia cardíaca y presión diastólica un 20-30%, mayor riesgo de arritmia Contraindicación absoluta
	IMAO	

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; RIMA: inhibidor reversible de la MAO-A; SAO: síndrome de abstinencia a opiáceos.

Protocolos de intervención en patología dual. Torrens M, Farré A, Tirado J. 2016

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



TRATAMIENTO DD: Seguridad

Table 2 Possible/theoretical pharmacologic drug-medication interaction

Drug	Interaction with	Results
Ethanol	MAOIs	<ul style="list-style-type: none">Alcohol does not interact with MAOI. However, tyramine found in some wines and beer can result in hypertensive crisis and/or headache
	TCA	<ul style="list-style-type: none"><u>Excessive CNS depression</u> and impaired psychomotor performance<u>Acute</u> alcohol use may <u>inhibit metabolism of tricyclic antidepressants</u><u>Prolonged</u> use of alcohol may <u>stimulate</u> hepatic metabolism of TCADetoxified alcohol-dependent individual, elimination of imipramine and desipramine were increased
Cannabis	SSRIs	<ul style="list-style-type: none">Mania
	TCAs	<ul style="list-style-type: none">TachycardiaDelirium
Cocaine	MAOIs	<ul style="list-style-type: none">Hypertensive crisis
Heroin	MAOIs	<ul style="list-style-type: none">HypotensionCNS depression
MDMA	MAOIs	<ul style="list-style-type: none">Hypertensive crisisSerotonin syndrome
Methamphetamine	TCA	<ul style="list-style-type: none">Hypertension<u>CNS stimulation</u>
	MAOIs	<ul style="list-style-type: none">Hypertensive crisis

Use of Antidepressants in patients with co-occurring depression and substance use disorders. Carey TL. Handbook of experimental pharmacology 250, https://doi.org/10.1007/164_2018_162

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?

ORGANIZA



PARA IR CONCLUYENDO...

- La DD se asocia a **peor respuesta** a los tratamientos
- EVIDENCIA:
 - Escasa. Alta respuesta a placebo
 - Pocas GPC
 - Elección de tratamiento según **práctica clínica**
- Tratamiento COMBINADO TUS+TD (+psicoterapia)
- Elección tratamiento → importante **SEGURIDAD**

**¡¡MUCHAS GRACIAS
POR VUESTRA
ATENCIÓN!!**

Beatriz Salazar Laya

 **@beasalazarl**



**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**PATOLOGÍA DUAL.
¿ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA
O EN LA EXPERIENCIA?**

ORGANIZA

