

Nestor Szerman^a
Francisco Arias^b
Jaime Algorta^c
Ignacio Basurte^a
Pablo Vega^d
Carlos Roncero^e
José Martínez-Raga^f
Lara Grau-López^g

Efectividad de tianeptina en pacientes con depresión mayor y trastorno por uso de sustancias

^a Servicio de psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

^b Servicio de psiquiatría. Hospital Doce de Octubre. Madrid

^c Departamento médico. Exeltis Healthcare, Madrid. (Orcid.org/0000-0002-7042-5675)

^d CAD Tetuán, Instituto de adicciones de Madrid.

^e Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Biomedicina de Salamanca (IBSAL). Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Complejo asistencial universitario de Salamanca. Instituto de biomedicina de Salamanca, Universidad de Salamanca.

^f Servicio de psiquiatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

^g Sección de adicciones y patología dual, Servicio de psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Grupo de psiquiatría, salud mental y adicciones. Institut de recerca Vall d'Hebron. Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM).

RESUMEN

Introducción. La depresión coexiste frecuentemente con los trastornos por uso de sustancias (TUS), lo que conlleva un peor pronóstico. Existe una importante falta de evidencia sobre las intervenciones terapéuticas más efectivas para esta comorbilidad. Los estudios existentes sugieren que los anti-depresivos disponibles actualmente son poco eficaces para estos pacientes. La disponibilidad terapéutica de antidepresivos con mecanismos neurobiológicos diferentes podría ser una alternativa. El objetivo es describir la evolución de un grupo de pacientes con esta comorbilidad que han realizado tratamiento con tianeptina en condiciones de práctica clínica habitual en consultas de deshabituación.

Metodología. Se diseñó un estudio postautorización, multicéntrico, retrospectivo y observacional de práctica clínica habitual. Se revisaron las historias clínicas de los 100 últimos pacientes diagnosticados de depresión mayor y TUS, tratados con tianeptina durante al menos 3 meses. Se evaluaron en tres ocasiones (inicial, intermedia y final a los 3 meses) las siguientes escalas: Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (HDRS), Escala de Impresión Clínica Global (ICG) y Escala de Gravedad de la Adicción (SDS).

Resultados. La mayoría de los pacientes fueron tratados con una combinación de psicofármacos y psicoterapia. Al final del seguimiento 70 pacientes (70 %) obtuvieron una remisión clínica según la escala HDRS y 76 pacientes (76 %) se clasificaron con mucha o moderada mejoría según ICG. Respecto al consumo, los descensos más destacados se produjeron en los trastornos por uso de alcohol y cocaína.

Conclusión. Tianeptina, en monoterapia o en combinación, puede ser un tratamiento de utilidad para pacientes con depresión dual de forma conjunta con otras medidas terapéuticas que traten de forma integrada estos pacientes complejos.

Palabras clave. Tianeptina, trastorno depresivo mayor, trastorno por uso de sustancias, depresión dual, estudio observacional.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(4):135-144 | ISSN: 1578-2735

EFFECTIVENESS OF TIANEPTINE IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION AND SUBSTANCE-RELATED DISORDERS

Summary

Introduction. The depressive disorder coexists in a high prevalence with a substance-related disorder, which is associated with a worst prognosis. The therapeutic interventions for this co-morbidity lack of the appropriate scientific support. The existing evidence suggest that the currently available anti-depressive drugs are of minor efficacy in this group of patients. An alternative would be the use of different drugs with distinctive neurobiological mechanism of action. The aim of this study was to describe the clinical development of a series of patients affected by this comorbidity under treatment with tianeptine under usual clinical practices.

Methods. Study design corresponds to a post-authorization, observational, retrospective, multicentric, study under usual clinical practice study. The clinical history of the last consecutive 100 patients diagnosed of major depressive and substance-related disorders under treatment with tianeptine for at least 3 months was reviewed. The following scales were evaluated in 3 times (basal, intermediate, final): HDRS, ICG and SDS.

Enviar correspondencia a:
Francisco Arias
farias1012@gmail.com
Teléfono: 917792351

Results. Most patients were treated by a combination of anti-depressive drugs together with psychotherapy. At the end of follow-up, 70 % patients had a clinical remission in accordance with HDRS and 76 % of them had a mild or significant improvement in ICG. Regarding the use of substances, the most remarkable decreases were obtained in the consumption of alcohol, and cocaine.

Conclusion. Tianeptine could be a useful drug for the treatment of patients with dual diagnosis of depression and substance-related disorder, together with other therapeutic interventions.

Keywords. Tianeptine, Depressive disorder, major, Substance-Related disorders, Diagnosis, Dual (Psychiatry), Observational study.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor constituye uno de los trastornos psiquiátricos más prevalentes y de mayor gravedad, tanto por sus consecuencias en los individuos afectados y sus familias, como por la elevada carga socio-sanitaria que conlleva¹. La depresión coexiste con una elevada frecuencia con el trastorno por uso de sustancias (TUS), así como con adicciones comportamentales como la ludopatía, lo que conlleva más consecuencias negativas que la presencia de un solo trastorno por separado². Además de su elevada frecuencia, la depresión dual presenta mayor gravedad clínica. Estos pacientes presentan un curso más tórpido, menos adherencia y cumplimiento terapéutico, más intentos de suicidio y son más refractarios a los tratamientos habituales^{2,3}.

Es de resaltar que existe una importante falta de evidencia sobre las intervenciones terapéuticas más efectivas para esta comorbilidad, dado que la presencia de un TUS suele ser criterio de exclusión de los ensayos clínicos con antidepresivos, lo que nos deja un grupo de población muy numeroso sobre la que se desconoce cuáles son los tratamientos más adecuados³.

A la falta de evidencia se suma el hecho de que los estudios existentes sugieren que los antidepresivos disponibles en la actualidad, fundamentalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), son poco eficaces para los cuadros depresivos de los pacientes duales^{3,4}. Además, los antidepresivos son poco eficaces para el tratamiento del TUS asociado con depresión, lo que indicaría que el tratamiento de estos pacientes debe de realizarse con fármacos distintos para la depresión y el TUS e intervenciones psicoterapéuticas integradas para ambos trastornos⁵.

Los estudios epidemiológicos señalan que la depresión dual es altamente prevalente. En el estudio Madrid sobre Patología Dual en población clínica que recibe tratamiento

en las redes de salud mental o de adicciones, se obtuvo una prevalencia de 30,9 % de depresión mayor entre pacientes duales⁶. En un meta-análisis sobre estudios llevados a cabo en población general entre 1990-2014, los autores confirman la elevada asociación entre depresión y TUS, obteniendo una *odds ratio* de 3,8 en la asociación entre trastorno por uso de drogas ilegales y depresión mayor y una *odds ratio* de 2,4 entre trastorno por uso de alcohol y depresión mayor⁷. Por otra parte, también se ha observado que esta patología dual afecta más a mujeres que a varones⁵. Las mujeres parecen presentar una peor evolución, como se observa en el modelo predictivo de remisión según la escala de Hamilton (también en otros), las mujeres presentaron peores resultados, pero sin llegar a la significación estadística ($p=0.06$). Al no alcanzarse el nivel de significancia no puede afirmar esa peor respuesta, aunque es interesante tenerlo en cuenta para futuros estudios.

La disponibilidad terapéutica de fármacos antidepresivos con mecanismos neurobiológicos diferentes de la modulación de las aminas (noradrenalina, serotonina, dopamina), podrían ser una alternativa a considerar en estos pacientes. Aunque la hipótesis monoaminérgica de la depresión sigue vigente, otras teorías que explican este trastorno van tomando relevancia. Así, la alteración de la neuroplasticidad en estructuras como el hipocampo, la amígdala o la corteza prefrontal⁸, o los efectos adversos del estrés crónico sobre ciertas neurotrofinas como el BDNF, sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal o la presencia de estados neuroinflamatorios^{9,10}, donde la neurotransmisión glutamatérgica toma relevancia. Además de los datos experimentales, esta implicación se apoya por el uso de medicamentos como la ketamina para el trastorno depresivo que actúan sobre el receptor NMDA¹¹.

La tianeptina es un antidepresivo recientemente comercializado en España, con un mecanismo de acción glutamatérgico^{10,12} y, por tanto, distinto al resto de los otros grupos de antidepresivos actualmente disponibles. Su eficacia en el trastorno depresivo ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados con placebo, mostrando igual eficacia que antidepresivos tricíclicos e ISRS⁸. Además, a diferencia de otros antidepresivos, se han observado un inicio de efecto más rápido y, posiblemente, mayor eficacia sobre ciertos síntomas asociados a los trastornos depresivos, como los cognitivos, los síntomas dolorosos o somáticos o la ansiedad asociada como ha mostrado algún estudio¹². La tianeptina no actúa sobre las monoaminas como el resto de los antidepresivos y, como ha sido recientemente establecido, su acción se centraría en la regulación de la transmisión glutamatérgica⁹ y la neuroplasticidad en la amígdala y el hipocampo¹⁰.

Los primeros estudios preclínicos mostraron que la tianeptina potenciaba las cascadas de señales asociadas con la plasticidad sináptica¹⁰. En experimentos electrofisiológicos

usando muestras de hipocampo de ratones, la tianeptina incrementaba la amplitud de frecuencia aislada de los receptores AMPA¹³. Por lo tanto, la tianeptina podría proteger de las consecuencias derivadas de la hiperactividad glutamatergica debida al estrés crónico y mejorar la neuroplasticidad en regiones implicadas en la depresión, actuando sobre el locus de glicina de los receptores NMDA, favoreciendo la eficacia de los receptores AMPA a través de la fosforilación de la subunidad GluA1 y aumentando su síntesis y transporte y regulando los receptores gliales del glutamato. Además, diversos estudios experimentales han mostrado que tianeptina aumenta la secreción de neurotrofinas como el BDNF y el NGF en hipocampo y amígdala que también disminuyen debidas al estrés. También favorece la neurogénesis del hipocampo, atenúa la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y disminuye las citocinas proinflamatorias en hipocampo y corteza prefrontal. De esta forma, la tianeptina prevendría la atrofia del hipocampo y el aumento de la arborización dendrítica en el núcleo basolateral de la amígdala inducido por estrés crónico^{9,10}.

Por otra parte, estudios recientes muestran evidencias sobre la acción de tianeptina como un agonista débil de receptores opioides - μ (MOR) y que además sugieren que la regulación de la vía del glutamato sería más dependiente de dichos canales por vía indirecta, que de los canales propios AMPA y NMDA. También se objetivó como un agonista completo de receptores opioides delta (DOR) pero en una menor potencia y se mostró inactiva hacia los receptores opioides kappa (KOR)¹⁴. En dicho estudio los autores enfatizan sobre la similitud entre la activación de dichos circuitos dependientes del efecto opioide de la tianeptina a la de los circuitos dependientes de los efectos de antagonistas directos de receptores NMDA, que también han mostrado un efecto rápido sobre la mejoría de los síntomas depresivos¹⁴. Esto es debido a que la activación de MORs y DORs en interneuronas inhibitorias hipocampales disminuiría su actividad provocando una desinhibición de las neuronas glutamatergicas CA1¹² y que es consistente con la evidencia previa de que tianeptina mejoraría los efectos sobre la excitabilidad y plasticidad de CA1¹⁵. Por tanto, los autores hipotetizaron que la activación dual de receptores opioides (MOR y DOR) podría ser la responsable de la mayoría de los efectos antidepresivos¹⁴. Sin embargo, el agonismo sobre receptores MOR no produce tolerancia ni abstinencia como la morfina, lo que sugiere que intervienen mecanismos de transducción distintos⁹. Estos datos de su posible mecanismo de acción ponen en entredicho algunas comunicaciones sobre su uso abusivo como estimulante, aunque esta preocupación sobre el potencial de abuso de los antidepresivos ha sido referida en la literatura científica desde hace muchos años sobre una variedad amplia de antidepresivos actualmente en uso clínico¹⁶. De esta forma en un ensayo clínico frente a placebo y metilfenidato no se detectaron efectos psicoestimulantes¹⁷.

Tabla 1

Características sociodemográficas y de consumo

	Frecuencia absoluta (relativa)
Estado civil	
Soltero/nunca casado	27 (27 %)
Casado o pareja estable	31 (31 %)
Separado/divorciado	39 (39 %)
Viudo	3 (3 %)
Educación	Frecuencia absoluta (relativa)
Primarios	18 (45 %)
Secundarios	18 (45 %)
Universitarios	4 (10 %)
Situación laboral	Frecuencia absoluta (relativa)
Empleado	41 (41 %)
Voluntario	1 (1 %)
Estudiante	6 (6 %)
Sus labores	14 (14 %)
Jubilado	13 (13 %)
Incapacidad laboral	18 (18 %)
Paro	5 (5 %)
Otros	2 (2 %)
Patología somática	Frecuencia absoluta (relativa)
HTA*	12 (12 %)
Diabetes mellitus	12 (12 %)
Obesidad	7 (7 %)
Hepatitis (VHC/VHB)**	12 (12 %)
Tuberculosis	0 (0 %)
VIH***	7 (7 %)
Otras****	20 (20 %)
Edad de inicio de consumo	Media (rango)
Alcohol	20.3 (12-51)
Cannabis	17.5 (13-26)
Cocaína	21.6 (15-35)
Heroína	22.3 (17-28)
Metadona	29.7 (24-39)
Otros opiáceos	33.7 (26-40)
Sedantes	32.8 (16-49)
Juego patológico	38.4 (24-59)
Cafeína	17.2 (16-19)
Tabaco	15.7 (12-33)

*Hipertensión arterial. ** VHC: Virus hepatitis C. VHB: Virus hepatitis B. ***VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. ****Otras: Anemia ferropénica, hipotiroidismo, hepatopatía, fibromialgia, EPOC, colitis ulcerosa.

Finalmente, este mecanismo de acción que involucra a circuitos y sistemas cerebrales (glutamato, sistema opioide) implicados en la patología dual, hacen interesante su evaluación como tratamiento en este tipo de pacientes

con depresión dual. Además, en diversos estudios también ha mostrado una buena tolerancia¹⁸, escasa sedación o aumento de peso^{19,20}, escasos efectos sexuales²¹, efectos positivos sobre la cognición²², efectos anticonvulsivantes²³, la rapidez de acción, la mejoría rápida de la ideación suicida²⁴ o la posibilidad de mejorar los resultados de otros antidepresivos como los ISRS cuando se asocia con tianeptina²⁵, con lo que resultaría de especial interés en esta población.

Como hemos señalado, los individuos con patología dual suelen ser excluidos de los ensayos clínicos, por lo que resulta de interés un estudio basado en la práctica clínica habitual, de pacientes con depresión dual en tratamiento con tianeptina. Por lo que el objetivo de este trabajo es describir la evolución clínica de un grupo de pacientes que han realizado tratamiento con tianeptina con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y un trastorno por uso de sustancias en condiciones de práctica clínica habitual.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se presenta un estudio post-autorización, multicéntrico, retrospectivo, descriptivo y observacional de práctica clínica habitual en pacientes con diagnóstico DSM5 de trastorno depresivo mayor y algún diagnóstico actual de trastorno por uso de sustancias en tratamiento de mantenimiento con tratamiento de base al que se añade tianeptina en las condiciones de uso autorizadas. Estos pacientes fueron tratados por su médico habitual, según los protocolos clínicos autorizados, tratándose por tanto de un estudio observacional en condiciones naturalísticas.

ASPECTOS ÉTICOS Y NORMATIVOS

Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual versión de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en la legislación española (General: Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y específica: orden SAS 3470/2009).

La información a los sujetos participantes, a los familiares o a los representantes legales se dio verbalmente, explicando los distintos apartados del protocolo. Se entregó una copia de la hoja de información al paciente (HIP) y del consentimiento informado. Antes de iniciar, el estudio se autorizó por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Gregorio Marañón.

La información recogida para el estudio se trató siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (así como en su reglamentación posterior) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código. Los investigadores fueron las únicas personas que pueden conocer el origen de las muestras o datos recogidos y asociarlos al paciente.

PACIENTES

Los pacientes estaban siendo seguidos en los siguientes centros participantes: Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia e Instituto de Adicciones de Madrid y fueron revisados entre marzo de 2018 y febrero de 2019. Se incluyeron secuencialmente todos los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad.

Para poder ser incluido en el estudio debían cumplirse los siguientes criterios: 1. Haber otorgado consentimiento informado; 2. Tener una edad entre los 18 y los 65 años; 3. Cumplir con los criterios DSM-5 de trastorno depresivo mayor en mantenimiento con tianeptina en los últimos 3 meses; 4. Tener un trastorno relacionado con consumo de sustancias que en los últimos 3 meses hayan cumplido el protocolo de práctica clínica habitual en pacientes con depresión mayor; y 5. Haber recibido tratamiento con tianeptina en las condiciones de uso autorizadas. Fueron excluidos pacientes que cumplían con alguno de los siguientes criterios de exclusión: 1. Pacientes embarazadas o lactantes; 2. Pacientes con enfermedades concomitantes que puedan interferir con la evaluación de los parámetros en estudio (por ejemplo: lesión orgánica cerebral, retraso mental, o demencia).

Las sustancias que se evaluaron fueron: Alcohol, Cannabis, Cocaína, Heroína, Metadona, Otros opiáceos, y Sedantes. Además, a esas sustancias se añadieron Juego patológico, Cafeína y Tabaco. La edad de inicio de consumo aparece reflejada en la Tabla 2.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron las historias clínicas de los 100 últimos pacientes que han realizado un tratamiento de mantenimiento con tianeptina durante al menos 3 meses como añadido a su tratamiento de base, independientemente de los tratamientos concomitantes que tuviera, con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y algún TUS comórbido. Se re-

Tabla 2 Características clínicas iniciales de depresión

Pacientes (n=100)	
Diagnóstico de trastorno depresivo mayor	
Episodio único leve	7 (7 %)
Episodio único moderado	12 (12 %)
Episodio único grave	12 (12 %)
Episodio recurrente leve	16 (16 %)
Episodio recurrente moderado	39 (39 %)
Episodio recurrente grave	8 (8 %)
Episodio recurrente con características psicóticas	6 (6 %)
Ingresos previos	
Ingresos previos	28 (28 %)
Número de ingresos previos	4,1 (5,2) [1-25]
Número de ingresos último año	0,6 (0,7) [0-3]
Gravedad	
Escala Hamilton	19,6 (8,9)
Escala IGC	
Normal	0
Enfermedad dudosa	0
Enfermedad leve	21 (21 %)
Enfermedad moderada	36 (36 %)
Enfermedad marcada	17 (17 %)
Enfermedad grave	26 (26 %)

Los resultados cuantitativos se presentan como media (desviación estándar) [Rango]. Los resultados cualitativos se presentan como frecuencia absoluta (frecuencia relativa)

cogieron los datos demográficos y las características clínicas (incluyendo las escalas diagnósticas) y tratamiento de la visita a los 3 meses (considerada como "última visita" aunque hubiera otras posteriores), de la visita basal considerada como tal la ocurrida al inicio del tratamiento con tianeptina y una visita intermedia entre estas dos visitas.

Se siguió el protocolo de práctica clínica habitual de tratamiento de trastornos afectivos duales, que consta de un cuestionario de recogida de datos sociodemográficos, así como una batería de instrumentos de evaluación que se administran periódicamente y que incluyen: Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), que fue diseñada para ofrecer una medida de la intensidad o gravedad de la depresión²⁶. Se utilizó la versión reducida de 17 ítems adaptada y validada al español²⁷. En su versión original es una escala heteroaplicada y calificada por el observador. Esta escala debe ser cumplimentada por un terapeuta experimentado al final de una entrevista clínica. Cada ítem se evaluó con un baremo de 3 (ausente, ligero, intenso) o 5 posibilidades (ausente, leve, moderado, intenso, extremo), en función de la intensidad de los síntomas que presenta el paciente. Los criterios de puntuación de los ítems están poco especificados en la escala

y debe ser el juicio clínico del entrevistador quien asigne el grado de gravedad. El marco temporal de la evaluación se refiere al momento actual y/o los días o semana previa.

También se valoró la Escala de Impresión Clínica Global (ICG) que evalúa la gravedad del cuadro clínico. Se valoraron la ICG-GE de Gravedad de la Enfermedad, que según el criterio clínico puede evaluarse como:

1. Normal, no enfermo; 2. Dudosamente enfermo; 3. Levemente enfermo; 4. Moderadamente enfermo; 5. Marcadamente enfermo; 6. Gravemente enfermo.

Entre los pacientes más extremadamente enfermos y la ICG-MG de Mejoría Global que, igualmente según el criterio clínico se valora como:

1. Mucho mejor; 2. Moderadamente mejor; 3. Levemente mejor; 4. Sin cambios; 5. Levemente peor; 6. Moderadamente peor; 7. Mucho peor

Y finalmente, también se aplicó la Escala de Gravedad de la Adicción (Severity Dependence Scale, SDS)^{28,29}. Tiene cinco ítems que cuantifican el efecto del consumo en la vida; cada ítem tiene respuesta tipo Likert de cero a cuatro. Valora aspectos psicológicos del consumo, sentimientos de pérdida de control, preocupación sobre el consumo y se ha utilizado para diversas sustancias^{30, 31,32,33,34,35} y está adaptada al español³⁶.

La seguridad se evaluó mediante la revisión en la historia clínica de las potenciales reacciones adversas que el paciente hubiera manifestado espontáneamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo general tanto de las variables cualitativas (mediante la tabulación de frecuencias absolutas y relativas) como de las variables cuantitativas (mediante el cálculo de media aritmética, desviación estándar e intervalo de confianza al 95 para la media). Se realizaron pruebas de chi-cuadrado (χ^2) para variables discretas y t de Student para muestras pareadas en el caso de las variables continuas si cumplían los criterios de normalidad.

Como medidas de resultado se utilizaron el cambio en la puntuación de la escala de Hamilton desde la visita basal a la final, el cambio en la ICG, el descenso en la puntuación de la escala SDS, el cambio en el porcentaje de trastorno por uso de las diversas sustancias. Además, se crearon las variables respuesta (descenso del 50 % de la puntuación basal) y remisión (puntuación final menor o igual que 7) según el cambio producido en la escala de Hamilton. También se creó la variable Mejoría según la ICG de dos categorías (mejoría que incluyen

Tabla 3 Características iniciales de los trastornos por uso de sustancias

Sustancias	A lo largo de la vida	Al inicio del estudio
Alcohol	60 (60 %)	44 (73,3 %)
Cannabis	24 (24 %)	22 (91,7 %)
Cocaína	34 (34 %)	22 (64,7 %)
Opiáceos (heroína)	15 (15 %)	5 (33,3 %)
Opiáceos (metadona)	4 (4 %)	4 (100 %)
Opiáceos (otros)	3 (3 %)	2 (66,7 %)
Sedantes	18 (18 %)	15 (83,3 %)
Juego patológico	5 (5 %)	3 (60 %)
Caféina	19 (19 %)	17 (89,5 %)
Tabaco	69 (69 %)	65 (94,2 %)

N= 100 pacientes.

Los resultados cuantitativos se presentan como media (desviación estándar).

las categorías mucho y moderada mejoría de la ICG-MG o no mejoría). Se creó una medida de evolución global que requería que se produjera la remisión según los criterios referidos anteriormente, más mejoría según la ICG, de mejoría, de muy mejorado, o moderadamente mejorado. Para estas variables resultado se realizaron modelos de regresión logística con fines predictivos introduciendo las variables clínicamente relevantes (edad, sexo, tipo de depresión, consumos de diversas drogas y uso de diversos psicofármacos de forma concomitante) o que en el análisis bivalente tuvieran un nivel de significación de $p < 0,1$. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables resultado se utilizó un nivel de significación de 0,05. El análisis de datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS v.20.

RESULTADOS

Se revisaron 100 pacientes (51 % varones), con una edad media de 46,1 años (rango de 19 a 45 años). La Tabla 1 describe las características sociodemográficas más relevantes de la muestra y la Tabla 2 las características clínicas de depresión. La Tabla 3 describe la prevalencia actual y a lo largo de la vida de los distintos TUS, así como la edad de inicio. Además de los mencionados, había un paciente con trastorno por uso de anfetaminas y otro con abuso de diuréticos. Las distintas dosis a las que se administró tianeptina, así como el uso concomitante de otros tratamientos antidepresivos en 68 de los pacientes se recogen en la Tabla 4.

EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA

Al final del seguimiento se observa una mejora significativa global en la escala HDRS (media \pm DE: 19,6 \pm 8,9 frente a 6,1 \pm 4,6; $p < 0,001$). Cuando se evalúan los ítems indivi-

Tabla 4 Tratamiento con tianeptina y otros tratamientos concomitantes

	Visita inicial (n=100)	Visita final (n=100)
Tianeptina		
Dosis 37,5 mg/8 h	98 (98 %)	98 (98 %)
Dosis 25 mg/8 h	1 (1 %)	1 (1 %)
Dosis 50 mg/8 h	1 (1 %)	1 (1 %)
Otros antidepresivos		
Duales	20 (20 %)	20 (20 %)
ISRS	17 (17 %)	17 (17 %)
Mirtazapina	7 (7 %)	7 (7 %)
Vortioxetina	7 (7 %)	7 (7 %)
Trazodona	6 (6 %)	6 (6 %)
Agomelatina	5 (5 %)	5 (5 %)
Bupropion	5 (5 %)	5 (5 %)
Litio	1 (1 %)	1 (1 %)
Tricíclicos	1 (1 %)	1 (1 %)
Otros medicamentos concomitantes		
Benzodiacepinas	36 (36 %)	29 (29 %)
Anticonvulsivantes	30 (30 %)	28 (28 %)
Antipsicóticos orales	22 (22 %)	20 (20 %)
Agonistas opioides	12 (12 %)	14 (14 %)
Antagonistas opioides	5 (5 %)	7 (7 %)
Dependencia de alcohol	4 (4 %)	8 (8 %)
Simpaticomiméticos	1 (1 %)	1 (1 %)
Psicoterapia	73 (73 %)	73 (73 %)
Individual	70 (70 %)	70 (70 %)
Grupal	21 (21 %)	21 (21 %)

Los resultados se presentan como frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

dualmente, se observa un descenso significativo en todos ellos excepto en insomnio tardío, síntomas somáticos generales y pérdida de introspección (Figura 1). Se observó respuesta (descenso del 50 % de la puntuación inicial) en el 69 % de los pacientes y remisión (puntuación final < 7) en el 70 % de ellos. Las mujeres parecen tener un peor resultado puesto que en ellas la diferencia no llega a ser significativa. No ha resultado significativo ningún modelo incluyendo como variables independientes ni las características sociodemográficas ni la gravedad inicial o la presencia de los distintos consumos.

Respecto a la escala clínica ICG, al final del seguimiento se observa una clara mejoría (Figura 2), con un descenso en la gravedad estadísticamente significativo (media \pm DE: 2,0 \pm 1,7; $p < 0,001$). También se aprecia una importante mejoría global, puesto que la mayoría de los pacientes se encuentran mucho mejor (53 %) o moderadamente mejor (23 %). En 11 pacientes (11 %) no se aprecian cambios y 4 pacientes empeoran (4 %).

Cuando se consideran ambas escalas en conjunto, se concluye que el tratamiento con tianeptina es eficaz en el 60 %

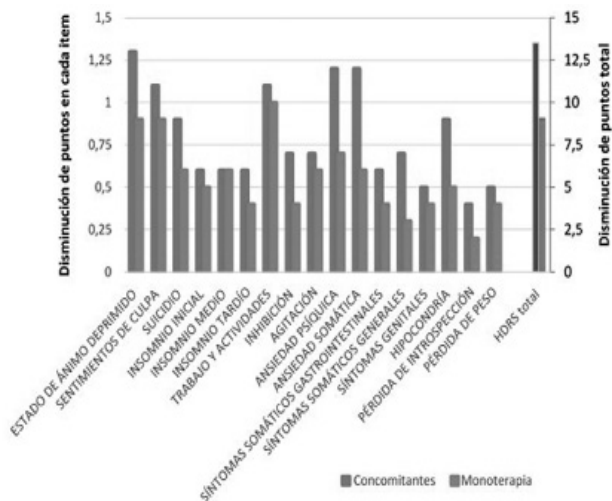


Figura 1 Disminución de puntos respecto al valor inicial tras el seguimiento en los ítem individuales y global en la escala de Hamilton (HDRS), tanto en pacientes tratados con tianeptina en monoterapia como con otros tratamientos concomitantes

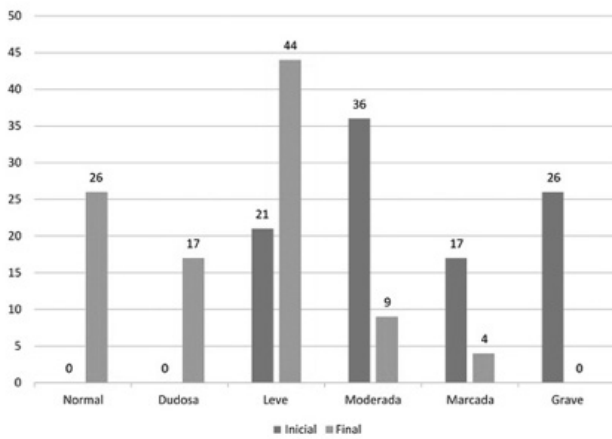


Figura 2 Cambio en el número de pacientes en cada categoría de gravedad de enfermedad de la escala ICG al inicio y final del seguimiento

de los pacientes (esto es, muestran remisión en la escala HDRS y mejoría en la escala ICG).

Cuando se valoran los 14 pacientes en monoterapia con tianeptina, los resultados son similares a los que se observan en los pacientes con otros tratamientos antidepresivos concomitantes.

EVOLUCIÓN EN EL CONSUMO DE SUSTANCIAS

Respecto al consumo de sustancias, en la Figura 3 se presenta el porcentaje de sujetos con criterios para los diversos TUS antes y después del tratamiento. Todos los consumos descienden, excepto el de cafeína que se mantiene estable (17 %). Los descensos más destacados se produjeron en los trastornos por uso de alcohol (del 44 % al 27 %) y cocaína (del 22 % al 8 %).

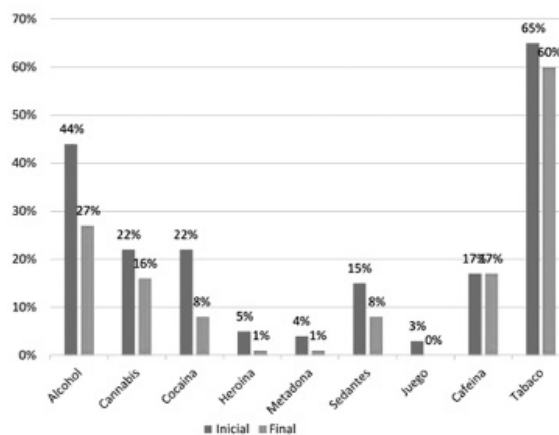


Figura 3 Cambio en el porcentaje de consumidores por sustancia al inicio y final del tratamiento

En la Figura 4 se presentan los cambios en la puntuación de la escala SDS para cada sustancia. Todas las sustancias mejoran con el tratamiento, aunque la mejora no resulta significativa en el caso de tabaco, cannabis o juego (en este último caso debido al escaso número de sujetos). Las mejoras

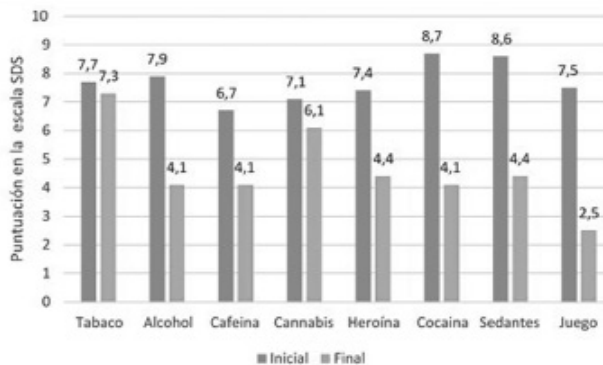


Figura 4 Cambios en la escala SDS por sustancia, antes y después del tratamiento

más llamativas se producen en el caso de la cocaína y los sedantes. La variable se transformó en binomial (favorable puntuación menor o igual a 4 o no favorable) para la elaboración de un modelo de regresión logística predictivo de esta evolución, no encontrándose variables significativas.

Durante el periodo de seguimiento la dosis de tianeptina no se modificaron, existiendo 98 pacientes con 37.5 mg diarios, uno con 50 mg y otro con 25 mg. Respecto a los otros tratamientos concomitantes, tampoco hubo variaciones relevantes.

SEGURIDAD

Durante la revisión realizada no se encontraron reacciones adversas graves o inesperadas. Ninguno de los pacientes incluidos abandonó la medicación por razones de seguridad o tolerabilidad. No se encontraron narrativas de posibles efectos adversos relacionados con la medicación ni quejas sobre la tolerabilidad.

DISCUSIÓN

Este trabajo presenta los resultados del tratamiento con tianeptina (y otros tratamientos) en condiciones clínicas habituales de una muestra amplia de pacientes con depresión dual seguidos durante al menos tres meses.

Desde el punto de vista de evidencia científica, puede objetarse que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con un suficiente número de pacientes presentan mayor validez interna y están sometidos a menos sesgos por lo que los resultados obtenidos presentan una mayor calidad científica. Sin embargo, en enfermedades complejas como la depresión dual, ocurre que los pacientes no suelen estar suficientemente representados en los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo del medicamento. Y todavía resulta más dificultoso para casos como el que nos ocupa en donde puede no ser suficiente una única terapia, sino que requieren fármacos para su trastorno adictivo y otros distintos para el trastorno del humor. En estas ocasiones los estudios observacionales con un diseño naturalístico (en vida real) como el aquí aplicado, con un número suficiente de pacientes, presentan mayor validez externa y ofrecen información relevante desde el punto de vista clínico, por lo que deben de ser complementarios a los ensayos clínicos habituales.

Otra limitación del estudio es su duración de tres meses que puede parecer escasa para completar posteriores abandonos bien por falta de eficacia o por mala tolerancia. Sin embargo, este resulta ser un periodo de seguimiento habitual en los estudios en este tipo de pacientes.

Finalmente, y como suele ocurrir en este tipo de estudios, los pacientes presentan una gran heterogeneidad clínica y terapéutica, con un elevado número de psicofármacos y técnicas psicoterapéuticas concomitantes. Así y debido al escaso número de pacientes en el grupo de monoterapia con tianeptina, no ha podido establecerse de forma clara la contribución de cada tratamiento a la mejoría en el estado de ánimo y en el consumo de sustancias. En la mayoría de los pacientes (68 %), la tianeptina se asoció a otro anti-depresivo. Por ello, el papel de la tianeptina como fármaco único en los resultados es más difícil de valorar. Aunque en el subgrupo de tratamiento único con tianeptina se produjeron cambios significativos en la clínica depresiva, eran muy pocos pacientes y no se pueden extrapolar los resultados y tampoco puede descartarse que la mejoría afectiva se debiera al descenso en el consumo. Aunque parece existir una mayor eficacia con cuando se añaden más tratamientos, lo cual es esperable.

El estudio evalúa la efectividad de tianeptina (en monoterapia y en combinación con otros antidepresivos) tanto en la evolución de la depresión como de la dependencia de sustancias en pacientes con patología dual. Los resultados indican una importante mejoría de los síntomas afectivos. Generalmente se considera que el tratamiento de la depresión dual es complicado y poco efectivo y que los tratamientos antidepresivos habituales son mal tolerados y poco eficaces³. Esto sugiere que las modalidades de tratamiento integrado, donde se utilizan psicofármacos para el cuadro afectivo y adictivo de forma concomitante junto con modalidades psicoterapéuticas para ambos trastornos ofrecen buenos resultados, aunque no existen datos de las posibles pérdidas durante el seguimiento. Estos tratamientos integrados se muestran más efectivos que los tratamientos en paralelo o secuenciales³⁷.

Igualmente, existe una mejoría destacada tanto en el porcentaje de pacientes que abandonan una adicción o en la mejora de su gravedad. La mejoría es menos destacada en los casos del tabaco y el cannabis, lo que pudiera indicar bien que el tratamiento es de menor eficacia para estas sustancias o bien que existe una mayor dificultad para su cese³⁸. Aunque también pudiera deberse a que al ser consideradas como una droga "menor" y habitualmente ir acompañadas de otras, los clínicos responsables del paciente tuvieran un sesgo y pusieran un menor empeño en la reducción de su consumo.

El consumo de alcohol es uno de los que más ha disminuido en los pacientes de esta serie. El uso de tianeptina ha mostrado previamente su eficacia en disminuir el consumo de alcohol en experimentación animal^{39,40} y de mejoría en pacientes con depresión y dependencia de alcohol en algunos ensayos clínicos^{20,41}, pero no se ha estudiado con otras

sustancias diferentes. El perfil de agonismo mu opioide y de aumento de dopamina estriatal⁹ que muestra tianeptina lo convierte en un candidato interesante para su estudio en la adicción a opioides y de otras sustancias.

Respecto a la seguridad, el hecho de que en la historia clínica de los pacientes no aparezca descrita ninguna reacción adversa hablaría a favor de la seguridad y buena tolerabilidad de la medicación revisada.

Por lo tanto, se puede concluir que el uso de tianeptina en la práctica clínica habitual con pacientes con depresión dual, tanto en monoterapia como en combinación con otros antidepresivos, puede ser un fármaco de utilidad de forma conjunta con otros psicofármacos y medidas psicoterapéuticas que traten de forma integrada estos pacientes complejos.

RECONOCIMIENTOS

El presente trabajo ha sido financiado parcialmente mediante una beca de investigación otorgada por Exeltis Healthcare SL.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Algorta es empleado de Exeltis Healthcare y ha contribuido como autor al análisis de resultados y a la redacción y revisión crítica del manuscrito, pero no participó en la financiación. El resto de autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). Media centre. WHO calls for stronger focus on adolescent health [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [cited 2014 Jul 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/focus-adolescent-health/en/>.
- Szerman N, Lopez-Castroman J, Arias F, Morant C, Babin F, Mesias B, et al. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. *Substance Use & Misuse*. 2012;47:383-389. doi.org/10.3109/10826084.2011.636135.
- Torrens M, Farre A, Tirado J. Depresión. En: Szerman N. Ed. Patología Dual; *Protocolos de Intervención*, 2016. Barcelona: Edikamed SL.
- Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2004;291:1887-1896. DOI: 10.1001/jama.291.15.1887.
- Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Dep*. 2005;78:1-22. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004
- Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. Estudio Madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento en las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*. 2013;25:118-127. PMID: 23748940
- Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Dep*. 2015;154:1-13. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.
- Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs*. 2008;22:15-26. DOI: 10.2165/00023210-200822010-00002.
- Álamo C, García-García P, López-Muñoz F, Zaragozá C. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. *Rev Psiqu Salud Ment*. 2019;12:170-186. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.09.002.
- McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson, P, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psych*. 2010;5:237-49. DOI: 10.1038/mp.2009.80
- Pochwat B, Nowak G, Szewczyk B. An update on NMDA antagonists in depression. *Exp Rev Neurother*. 2019;22:1-13. doi: 10.1080/14737175.2019.1643237.
- Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Rec Pat CNS Drug Discov*. 2006;1:29-41. DOI: 10.2174/157488906775245327.
- Szegedi V, Juhasz G, Zhang X, Barkoczi B, Qi H, Madeira A, et al. Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways. *Neurochem Int*. 2011;59:1109-1122. doi: 10.1016/j.neuint.2011.10.008.
- Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a mu-opioid receptor agonist. *Trans Psych*. 2014;4:e411. DOI: 10.1038/tp.2014.30.
- McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:S497-502. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2004.09.008
- Evans EA, Sullivan MA. Abuse and misuse of antidepressants. *Subs Abuse Rehabil*, 2014;5:107-20. DOI: 10.2147/SAR.S37917
- Bernard K, Penelaud PF, Mocaër E, Donazzolo Y. Absence of psychostimulant effects of a suprathreshold dose of tianeptine: a placebo-controlled study versus methylphenidate in young healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:441-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182217a50.

18. Muquebil OW, Bermúdez J, Hevia Á, Menéndez I, Martínez JJ. Cardiovascular safety profile of tianeptine. *Rev Psiqu Salud Mental*. 2019;13:47-48. doi: 10.1016/j.rpsm.2019.04.002.
19. Emsley R, Ahokas A, Suarez A, Marinescu D, Dóci I, Lehtmets A, et al. Efficacy of Tianeptine 25-50 mg in Elderly Patients With Recurrent Major Depressive Disorder: An 8-Week Placebo- and Escitalopram-Controlled Study. *J Clin Psych*, 2018;79:17m11741. doi: 10.4088/JCP.17m11741.
20. Vuković O, Marić NP, Britvić D, Cvetić T, Damjanović A, Prostran, M, et al. Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. *Psychiatria Danubina*. 2009;21:194-198.
21. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Buyukbayram A. Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:277-80. doi: 10.1002/hup.479
22. Klasik A, Krysta K, Krupka-Matuszczyk I. Effect of tianeptine on cognitive functions in patients with depressive disorders during a 3-month observation. *Psychiatria Danubina*, 2011;23(Suppl.1):18-22.
23. Reeta KH, Prabhakar P, Gupta YK. Anticonvulsant activity of the antidepressant drug, tianeptine, against pentylentetrazole-induced seizures mitigates cognitive impairment in rats. *Behav Pharmacol*. 2016;27:623-32. doi: 10.1097/FBP.0000000000000257.
24. Nobile B, Jaussent I, Gorwood P, López-Castroman J, Olié E, Guillaume S. et al. Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *J Psych Res*, 2018;96:167-170. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.10.007.
25. Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee SH, Sung HM, Pae CU, et al. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2013;67:219-27. doi: 10.1111/pcn.12042.
26. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6:278-96. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
27. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psych Res*. 1988;22:21-28. DOI: 10.1016/0022-3956(88)90024-6
28. Gossop M, Darke S, Griffiths P, Hando J, Powis B, Hall W, et al. The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*. 1995;90:607-614. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1995.9056072.x.
29. Gossop M, Best D, Marsden J, Strang J. Test-retest reliability of the Severity of Dependence Scale. *Addiction*. 1997;92(3):353. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1997.tb03205.x
30. Cuenca-Royo AM, Sánchez-Niubó A, Forero CG, Torrens M, Suelves JM, Domingo-Salvany A. Psychometric properties of the CAST and SDS scales in young adult cannabis users. *Addict Behavior*. 2012;37:709-715. doi:10.1016/j.addbeh.2012.02.012
31. Ferri CP, Marsden J, de Araujo M, Laranjeira RR, Gossop M. Validity and reliability of the Severity of Dependence Scale (SDS) in a Brazilian sample of drug users. *Drug Alcohol Rev*. 2000;19:451-455. DOI: 10.1080/713659418.
32. González-Saiz F, de Las Cuevas C, Barrio, G., y Domingo-Salvany A. Spanish version of the Severity of Dependence Scale (SDS). *Med Clin (Barc)*. 2008;131:797-798. DOI: 10.1016/s0025-7753(08)75509-x
33. González-Saiz F, Domingo-Salvany, A, Barrio G, Sanchez-Niubo A, Brugal MT de la Fuente L, et al. Severity of Dependence Scale as a diagnostic tool for heroin and cocaine dependence. *Eur Addic Res*. 2009;15:87-93. DOI: 10.1159/000189787
34. Steiner S, Baumeister SE, Kraus L. Severity of Dependence Scale: Establishing a cut-off point for cannabis dependence in the German adult population. *Sucht*. 2008;50:57-63. doi.org/10.1024/2008.07.07
35. Kedzior KK, Badcock JC, Martin-Iverson MT. Validity and consistency of self-reports regarding substance use in general research volunteers, including regular cannabis users and schizophrenia patients. *Subst Use Misuse*. 2006;41:743-750. DOI: 10.1080/10826080500411502
36. Iraurgi I, Gonzalez F, Lozano O, Landabaso MA, Jimenez JM. Estimación de un punto de corte para la Escala de Severidad de la Dependencia (SDS) para la adicción a opiáceos mediante análisis ROC. *Actas Esp Psiqu*. 2010;38:270-7.
37. Harrison J, Curtis A, Cousins L, Spybrook J. Integrated Dual Disorder Treatment Implementation in a Large State Sample. *Comm Mental Health J*. 2017;53:358-366. doi: 10.1007/s10597-016-0019-1.
38. Tidey JW, Miller ME. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *Br Med J*. 2015;5:351:h4065. doi: 10.1136/bmj.h4065.
39. Uzbay T, Kayir H, Celik T, Yuksel N. Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psych*. 2006;30:478-485. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.013
40. Daoust M, Compagnon P, Legrand E, Mocaër E. Tianeptine, a specific serotonin uptake enhancer, decreases ethanol intake in rats. *Alcohol Alcoholism*. 1992;27:15-7.
41. Habrat B, Załoga B. [A double-blind controlled study of the efficacy and acceptability of tianeptine in comparison with fluvoxamine in the treatment of depressed alcoholic patients]. *Psychiatr Polska*, 2006;40:579-97.