



Adicciones

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

ISSN 0214-4840



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
DE SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

2023 | Vol. 35 |

n. 1

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 Autónoma de Barcelona SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI Universidad Loyola Andalucía EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja, CIBERSAM
	asistente técnico ANDREA LÓPEZ	LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo MOISÉS GARCÍA-ÁRENCIBIA 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
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 CARRAGEDO 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 Príncipe Felipe, Valencia MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco - CIBERSAM, Alava WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos NICK HEATHER Northumbria 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, Washington, 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 KAJJA SEPÄ 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 Gerona 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 Universitat 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 ANGEL 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 PÉREIRO 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 SEJO Centro de Tratamiento, Ambulatorio de Adicciones Villamartín, Cádiz JOSÉ RAMÓN SOLÉ PUIG Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental, Barcelona ANTONIO TERÁN PRIETO Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios", Palencia JUDIT TIRADO IMIM - Hospital del Mar, Barcelona JOAN TRUJOLS 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, PSICODOC, PSYCNFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE). TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

editorial

**Estimulación cerebral no invasiva combinada con neuroimagen:
Hacia una medicina de precisión en el tratamiento de las adicciones**
*Non-invasive brain stimulation combined with neuroimaging:
Towards precision medicine in the treatment of addictions*
KILIAN ABELLANEDA-PÉREZ, LAIA MIQUEL, PILAR LUSILLA-PALACIOS, ANTONI GUAL 3

originales / originals

**Factores asociados al consumo frecuente de marihuana en jóvenes antes de su
ingreso a centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú**
*Factors associated with frequent marijuana consumption in young people
before admission to juvenile detention centers in Peru*
ALI AL-KASSAB-CÓRDOVA, GONZALO CORNEJO-VENEGAS, NATALY GACHARNA-MADRIGAL, CARLOS BAQUEDANO-ROJAS,
GUILLERMO DE LA BORDA-PRZAK, CHRISTIAN R. MEJIA 9

**Fases de la recuperación psicológica en pacientes dependientes del alcohol
tras un tratamiento intensivo: Un seguimiento de 4 años**
*Psychological recovery stages of alcohol dependent patients after an
intensive outpatient treatment: A 4-year follow-up study*
FRANCISCO ARIAS, ANA SION, REGINA ESPINOSA, ROSA JURADO-BARBA, MARTA MARÍN,
ANDRÉS MARTÍNEZ MALDONADO, GABRIEL RUBIO 21

**El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y
el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española**
*Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence
and fatty acid amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population*
FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS, JOSÉ RAMÓN DÁVILA PÍRIZ, ALBA PARRA GONZÁLEZ, SERGIO SÁNCHEZ ROMERO,
EVA SÁNCHEZ-MORLA, ISRAEL AMPUERO SÁNCHEZ, JOSÉ ANTONIO RAMOS ATANCE 33

Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos en tabaquismo
Impact of neuropsychological disorders on clinical aspects of smoking
RAQUEL MARTÍN RÍOS, IGNACIO MARTÍN TAMAYO, FRANCISCA LÓPEZ-TORRECILLAS 47

Asociaciones longitudinales entre el rasgo de mindfulness y conductas adictivas en adolescentes
Longitudinal associations between dispositional mindfulness and addictive behaviors in adolescents
NEREA CORTAZAR, ESTHER CALVETE 57

revisión / review

Documento de consenso sobre asma y tabaquismo del Foro Autonómico de Asma de la SEPAR
Consensus document on asthma and smoking of the Regional Asthma Forum of SEPAR
FRANCISCO J. ÁLVAREZ-GUTIÉRREZ, MARINA BLANCO-APARICIO, JAIME SIGNES-COSTA, ESTHER PASTOR-ESPLÁ,
JUAN L. GARCÍA-RIVERO, JOSÉ G. SOTO-CAMPOS, FRANCISCO J. CALLEJAS-GONZÁLEZ, PEDRO JOSÉ ROMERO-PALACIOS,
JUAN A. RIESCO-MIRANDA, CARLOS A. JIMÉNEZ-RUIZ 67

cartas al editor / letters to the editor

**Evaluación del impacto de la estrategia europea de adicciones en el Plan
Nacional Sobre Drogas español según la sociedad civil**
Impact evaluation of European strategy on Spanish National Plan on Drugs and the role of civil society
ANTONIO JESÚS MOLINA-FERNÁNDEZ, MARÍA LUCÍA FEO-SERRATO, PABLO SERRADILLA-SÁNCHEZ 85

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

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

■ SUSCRÍBANME A: «Adicciones». Año 2023

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 adedudar 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 BOLETÍN 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

Estimulación cerebral no invasiva combinada con neuroimagen: Hacia una medicina de precisión en el tratamiento de las adicciones

Non-invasive brain stimulation combined with neuroimaging: Towards precision medicine in the treatment of addictions

KILIAN ABELLANEDA-PÉREZ*,**,***, LAIA MIQUEL**,****,*****,
 PILAR LUSILLA-PALACIOS*****,*****,*****, ANTONI GUAL*****,*****,*****.

* Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

** Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

*** Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona, Barcelona, Spain.

**** Addictive Behaviors Unit of Hospital Clinic of Barcelona. GRAC. Department of Psychiatry. ICN. Barcelona, Spain.

***** Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones (RIAPad), Spain.

***** Psychiatry, Mental Health and Addictions research group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.

***** Psychiatry Department, Vall d'Hebron University Hospital - Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM) - Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

***** Centro Bonanova de Psicología y Psiquiatría, Barcelona, Spain.

***** Emeritus Researcher, GRAC, IDIBAPS, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

Los trastornos adictivos están considerados como una condición psiquiátrica heterogénea causada por la interacción de factores genéticos, neurobiológicos, psicológicos, socioeconómicos y ambientales. Este tipo de trastornos se hallan entre las principales causas de disminución de los años de vida ajustados por discapacidad (WHO, 2018), habiéndose considerado, en el caso del tabaquismo y el alcoholismo, entre las causas más frecuentes de muerte prevenible en los Estados Unidos (Mokdad, Marks, Stroup y Gerberding, 2004). Los datos en España no son más alentadores, presentándose esta condición en un 5% de la población, con unos costes económicos estimados que ascenderían a 1.500€ por persona y año (Miquel et al., 2018).

A pesar de la enorme carga social y financiera que comportan, las adicciones son uno de los trastornos donde menos se ha progresado en el desarrollo de nuevos tratamientos, mostrando la mayoría de ellos una eficacia limitada. En la actualidad, el enfoque terapéutico para el tratamiento de las adicciones incluye básicamente las intervenciones psicosociales y las farmacológicas. No obstante, en los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido escaso. Además, es relevante mencionar que no disponemos de

tratamientos farmacológicos para la cocaína o el cannabis, y que, en el caso del alcohol, no hay fármacos que superen el disulfiram, desarrollado hace cerca de un siglo y cuya acción farmacológica tiene un efecto disuasorio. Asimismo, los fármacos con efecto 'anticraving', eso es, aquellos dirigidos a disminuir el intenso deseo de consumir la droga (por ej., acamprosato, naltrexona, nalmefeno) se han mantenido en niveles de venta residuales, índice inequívoco de su escasa utilización en la práctica clínica.

La complejidad asociada a la fisiopatología de la adicción es una de las principales causas para hallar un tratamiento eficaz para estas condiciones. Sin embargo, la relevancia de los circuitos cerebrales implicados en la conducta adictiva en humanos, que ha sido progresivamente reconocida en los últimos años (i.e., Joutsa et al., 2022; Koob y Volkow, 2016), permite vislumbrar nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a modificar la actividad de estas redes subyacentes a la adicción.

Los estudios de neuroimagen han mostrado que, entre las diferentes redes cerebrales existentes, dos de ellas están especialmente implicadas en la conducta adictiva (Dunlop, Hanlon y Downar, 2017). La primera es la red de saliencia (saliency network, SN), que tiene diversos nodos clave:

Recibido: Agosto 2022; Aceptado: Septiembre 2022.

Enviar correspondencia a:

Antoni Gual. Centro Bonanova de Psicología y Psiquiatría. Via Augusta 229, bajos, 08021, Barcelona, España.

E-mail: agual@centrobonanova.com

la corteza dorsolateral prefrontal (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), la corteza cingulada anterior y la fracción anterior de las ínsulas. Este sistema, que es cardinal para el control cognitivo y la respuesta inhibitoria (Dosenbach et al., 2006; Menon y Uddin, 2010), ha sido identificado como un sustrato fisiopatológico común de distintas enfermedades psiquiátricas (por ej., la adicción, la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo; Goodkind et al., 2015). En los trastornos adictivos, este circuito se encuentra hipoactivo. El funcionamiento anormal de esta red estaría en la base de la dificultad que experimenta la persona con una adicción para frenar el impulso de consumir cuando se encuentra expuesta a estímulos relacionados con la droga. La segunda red cerebral de primordial interés en las adicciones es la red ventromedial (ventromedial network, VMN), que abarca, principalmente, las cortezas ventromedial (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC), y orbito-frontal y el núcleo accumbens. Este circuito es conocido por ser la vía de recompensa dopaminérgica cerebral. En el caso de las adicciones, esta red está hiperactiva, lo que subyace al ‘craving’, es decir, a la poderosa necesidad de consumir la sustancia adictiva (Volkow, Michaelides y Baler, 2019; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi y Telang, 2011). En los trastornos adictivos, no sólo el funcionamiento intrínseco de estas redes está alterado, sino que también las dinámicas funcionales entre ellas se hallan comprometidas (Hu, Salmeron, Gu, Stein y Yang, 2015; Zhang et al., 2015).

En el mencionado contexto, las adicciones pueden concebirse como una condición psiquiátrica asociada a un desequilibrio de las redes cerebrales. Concretamente, a una alteración de dos circuitos centrales que desempeñan papeles opuestos en la regulación de la conducta. Por un lado, la SN permite ejercer el control sobre los procesos de toma de decisiones, y por el otro, en la VMN residiría el ‘craving’. De hecho, podemos simplificar este modelo señalando que las intervenciones psicosociales pretenden potenciar la SN y evitar los estímulos que disparan la VMN, mientras que las intervenciones farmacológicas buscan inhibir la VMN para que el control del ‘craving’ sea más viable.

En este marco, las técnicas de neuromodulación han emergido como una alternativa terapéutica prometedora dada su capacidad para restaurar el funcionamiento homeostático de las redes cerebrales mediante la modulación de sus nodos principales (i.e., Antonenko et al., 2018; Meinzer et al., 2015; Orlov et al., 2017, para una revisión sobre este aspecto en envejecimiento cognitivo, véase Abellaneda-Pérez, Vaqué-Alcázar, Solé-Padullés y Bartrés-Faz, 2022b). La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo con procedimientos de estimulación cerebral no invasiva (non-invasive brain stimulation, NIBS) en el campo de los trastornos adictivos se han focalizado en el uso de la estimulación magnética transcraneal (transcranial magnetic stimulation, TMS) y en la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa (transcranial direct current stimulation,

tDCS). Estas técnicas también han irrumpido con un gran potencial traslacional, particularmente la TMS, en otros trastornos psiquiátricos, existiendo protocolos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA; <https://www.fda.gov/>), para el tratamiento, por ejemplo, de la depresión resistente al tratamiento y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Antes de pasar a su aplicación sobre las redes cerebrales, veamos, a grandes rasgos, cómo funcionan estas técnicas. En primer lugar, la TMS es una técnica que permite estimular la corteza cerebral de una forma no invasiva mediante la generación de pulsos magnéticos breves y potentes que producen una corriente eléctrica secundaria en el cerebro, modificando su excitabilidad (i.e., Ridding y Rothwell, 2007; Rossini et al., 2015). La TMS se puede aplicar en pulsos simples, apareados y repetitivos. En la práctica clínica, los pulsos simples y apareados se han utilizado principalmente con fines diagnósticos (por ejemplo, en esclerosis múltiple: Conte et al., 2009; o en envejecimiento patológico: Benussi et al., 2017; 2020). Mientras que los trenes de pulsos repetitivos (repetitive TMS, rTMS), se han aplicado con fines terapéuticos (Burke, Fried y Pascual-Leone, 2019). Existen dos tipos principales de protocolos de rTMS: la clásica y la que se administra con patrón. En la clásica, dependiendo de los parámetros de estimulación, la rTMS puede aumentar o disminuir la excitabilidad cortical (Hallett, 2007). Los procedimientos que emplean patrones específicos de rTMS, como el ‘theta-burst stimulation’ (TBS), permiten, además, inducir mecanismos asociados a la plasticidad neuronal (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia y Rothwell, 2005). En segundo lugar, la tDCS se caracteriza por producir corrientes directas débiles y tónicas en el cerebro (Nitsche y Paulus, 2000). Asimismo, recientemente, se han desarrollado procedimientos de estimulación eléctrica de nueva generación que permiten estimular diversas regiones cerebrales de forma simultánea, llamados protocolos de estimulación multifocales (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Ruffini, Fox, Ripolles, Miranda y Pascual-Leone, 2014).

Los estudios llevados a cabo para explorar la eficacia clínica de las técnicas de neuromodulación en las adicciones se han realizado siguiendo dos aproximaciones complementarias (i.e., Dunlop et al., 2017; Hanlon et al., 2015). La primera de ellas se ha focalizado en aumentar, mediante técnicas de estimulación excitatorias, diferentes nodos de la red de saliencia. Según lo expuesto, esto debería incrementar el control cognitivo de estos pacientes. Un ejemplo es el estudio clásico de Eichhammer et al. (2003), en el que la estimulación excitatoria sobre el DLPFC se vinculó con reducciones significativas en el consumo de cigarrillos. Otros estudios, yendo más lejos, han estimulado simultáneamente diferentes nodos de la SN, tales como el DLPFC y las ínsulas anteriores, con un método especial de rTMS que permite afectar regiones profundas (i.e., con el uso de bobinas tipo H7), observando también una reducción en el consumo de la droga (Dinur-Klein et al., 2014). Es im-

portante mencionar que las investigaciones en esta línea, salvo excepciones dónde se han aplicado procedimientos más refinados con la ayuda de la neuronavegación (i.e., Li et al., 2020), han sido capaces, primordialmente, de controlar el espectro conductual de la adicción, teniendo un impacto menor en el ‘craving’. Esto sugiere que estos protocolos permitirían principalmente una modulación de la red de control cognitivo (i.e., SN), pero no tan claramente de su anti-red, eso es, de la red de recompensa (i.e., VMN).

La aproximación alternativa, que se ha enfocado en atenuar el ‘craving’ mediante la reducción de la actividad de la red ventromedial, empezó a desarrollarse de forma más tardía. Inicialmente, Hanlon et al. (2013), demostró, en una muestra sana, que usando de manera combinada la TMS con la neuroimagen es posible modular diferencialmente las vías neurales que gobiernan el control ejecutivo de aquellas que se asocian a la recompensa mediante la estimulación de nodos cerebrales disimilares. Concretamente, se estimuló, por un lado, el DLPFC y por el otro, el VMPFC. Verificado que es posible modular el VMPFC y el estriado ventral de manera específica, los autores replicaron este estudio con consumidores de cocaína. En este caso, aplicaron rTMS inhibitoria mientras los pacientes realizaban una tarea de inducción de ‘craving’. Los resultados del estudio mostraron que, como se había hipotetizado, la rTMS inhibitoria reducía significativamente la actividad cerebral de estas regiones ventromediales y estriales en los sujetos de estudio (Hanlon et al., 2015). A pesar de ello, estudios sucesivos han puesto de manifiesto que el efecto de estos protocolos no es el mismo en todos los sujetos, pudiendo depender los efectos observados de diversos aspectos neurobiológicos basales (Kearney-Ramos et al., 2019). A nivel genérico, esto se debe a que las técnicas de neuromodulación, tanto en su aplicación básica como clínica, muestran una notable variabilidad inter e intraindividual (Hamada, Murase, Hasan, Balaratnam y Rothwell, 2013; Martín-Trias et al., 2018).

Hasta el momento, se han identificado distintos factores biológicos que contribuirían a dicha variabilidad individual. Encontramos, entre ellos, diferencias en la activación de las redes intracorticales (Hamada et al., 2013), en la conectividad funcional basal de la red modulada (Nettekoven et al., 2015), en la excitabilidad cortical (Jannati, Block, Oberman, Rotenberg y Pascual-Leone, 2017), en la corriente inducida en el cerebro (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Saturnino, Thielscher, Madsen, Knösche y Weise, 2019) e, incluso, en la dotación genética (Abellaneda-Pérez et al., 2022a; Di Lazzaro et al., 2015). Estos estudios ponen de manifiesto, en el contexto de la aplicación clínica de estas técnicas, dos elementos cruciales. Por un lado, la importancia de ofrecer intervenciones aplicadas con el máximo nivel de personalización posible. Y, por el otro, la posible existencia de predictores individuales de eficacia terapéutica. La consideración de estos elementos en la aplicación de los protocolos de neuromodulación maximizaría, presumiblemente,

el éxito terapéutico, permitiendo ofrecer intervenciones lo más personalizadas posible a aquellos sujetos en los que se estime una alta probabilidad de respuesta terapéutica.

En relación con la personalización de las intervenciones, es relevante considerar que la rTMS puede aplicarse con distintos niveles de precisión. En este punto, cabe señalar que el uso combinado de la estimulación cerebral con la neuroimagen ha sido crucial, pues ha permitido revelar las vías neurobiológicas que median los efectos terapéuticos de este tipo de intervenciones en diferentes trastornos psiquiátricos. Uno de los trastornos donde ha habido más investigación al respecto ha sido la depresión, donde la localización del punto de estimulación se ha ido perfeccionando en los últimos años. Concretamente, se ha pasado de determinar el ‘target’ de estimulación con simples cálculos sobre el cuero cabelludo basados en la corteza motora o siguiendo el sistema internacional 10-20, a la utilización de la neuroimagen, primero estructural, y luego, funcional, para determinar el punto de estimulación óptimo en el DLPFC según su nivel de conectividad (anti-correlación) con el núcleo subgenual (Cash et al., 2021; Fox, Buckner, White, Greicius y Pascual-Leone, 2012; Weigan et al., 2018). Esta optimización en la ubicación del ‘target’, que ha supuesto una mejora sustancial de la respuesta terapéutica en la depresión, podría también ser efectiva en las adicciones, dada la compartida fisiopatología a nivel de redes macroscópicas entre ambas condiciones (Dunlop et al., 2017). Un segundo elemento de personalización que, paulatinamente, ha ido adquiriendo mayor importancia, se relaciona con la posibilidad de determinar la dosis de estimulación exacta que necesitamos aplicar en cada paciente para modular convenientemente la región seleccionada, yendo más allá de aquello relativo al umbral de la corteza motora. En este sentido, en lo venidero, la aplicación de métodos de cálculo de elementos finitos aplicados a las imágenes estructurales será, probablemente, un elemento relevante a considerar con el objetivo de acrecentar la individualización de estas intervenciones (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Saturnino et al., 2019). Cabe, finalmente, mencionar la posibilidad de emplear procedimientos neuromoduladores que requieran menos pulsos y sesiones de tratamientos más cortas, como aquellos relativos a la rTMS con patrón (i.e., TBS), los cuales, siendo igualmente eficaces (i.e., Blumberger et al., 2018), pueden ser mucho más tolerables y pueden, de ese modo, aumentar la adherencia terapéutica, lo cual es primordial en los trastornos adictivos. Además, en tanto que la TBS induce mecanismos de plasticidad cerebral, esto podría revertir, por un lado, los efectos neurales duraderos debidos a la patología psiquiátrica y producir, por el otro, efectos beneficiosos a largo plazo, aspecto esencial en el tratamiento de las adicciones.

Pasemos, ahora, a la segunda línea de acción, centrada en caracterizar cuidadosamente a los pacientes para ofrecer la opción terapéutica más eficaz en cada caso. En este sentido, podríamos considerar que una evaluación inicial del pacien-

te, destinada a recopilar el máximo número de datos posible sobre las variables predictivas de la respuesta terapéutica podría ser esencial para guiar las decisiones clínicas en función de los marcadores identificados. En este sentido, el examen estructural de la atrofia cerebral presente (Wagner et al., 2008), la exploración del estado funcional basal de las redes cerebrales (Nettekoven et al., 2015), junto con la plasticidad o maleabilidad mostrada por las mismas (Abellaneda-Pérez et al., 2019; Perellón-Alfonso et al., 2022), la capacidad concreta de afectar áreas profundas de interés (Vink et al., 2018), e incluso, el perfil genético asociado con la plasticidad sináptica (i.e., Abellaneda-Pérez et al., 2022a) serían factores clave para estimar las posibilidades de éxito de un protocolo de neuromodulación concreto en un paciente específico. Esta caracterización no debería estar únicamente dirigida a determinar qué pacientes son candidatos o no para la estimulación. Eso es, no sería una decisión tipo ‘Go-NoGo’, sino que debería permitir determinar qué pacientes son candidatos para qué tipo de intervención particular. Esta línea de acción podría conllevar un cambio radical en el uso clínico de la neuromodulación, permitiendo aplicar los principios de la medicina personalizada al campo de la psiquiatría. No obstante, estas aproximaciones se hallan de momento en vías de desarrollo neurocientífico, a la espera de la identificación de marcadores que sean escalables a la práctica clínica diaria.

Todo lo expuesto hace entrever el planteamiento de una nueva perspectiva en la implementación clínica de la neuromodulación. Este nuevo paradigma emerge de la necesidad de dejar atrás la consideración de la heterogeneidad asociada a las técnicas de neuromodulación como un factor limitante para su aplicación clínica, para empezar a verla como una oportunidad. Como un elemento que podemos aprovechar a nuestro favor para optimizar y, de ese modo, maximizar el éxito terapéutico en cada paciente. La idea fundamental detrás de esta perspectiva es que la variabilidad observada con las técnicas de estimulación no nos informa, ciertamente, de las diferencias en las técnicas per se, sino de las divergencias en cómo cada cerebro responde a las mismas. Y conocer cómo responde cada cerebro es fundamental para determinar cómo aplicar la mejor terapéutica. En este sentido, la investigación futura deberá focalizarse no solo en la eficacia clínica de este tipo de intervenciones, sino en la capacidad de personalización que presentan estos protocolos y en la identificación de marcadores de eficacia terapéutica de los mismos. Todo ello es clave para que exista un progreso efectivo en la aplicación de estas intervenciones. De ese modo, vamos a ser capaces de integrar los avances de la neurociencia de precisión al contexto clínico de los trastornos adictivos, con el objetivo último de potenciar el éxito terapéutico en estos pacientes.

Con todo, a día de hoy es razonable imaginar que en un futuro próximo el paciente adicto podrá ser estudiado mediante técnicas de neuroimagen para establecer con exactitud cuales son los puntos cerebrales a estimular para reducir

el ‘craving’ e incrementar sus capacidades cognitivas frente a las drogas. Sin duda, seguirá siendo imprescindible el trabajo clínico centrado en el paciente y el abordaje de las complejas comorbilidades y situaciones sociales que acompañan los procesos adictivos, pero a nadie escapa que, si ese nuevo escenario se consolida, no sólo será un avance científico importante, sino que además contribuirá enormemente a reducir el estigma asociado a las conductas adictivas.

Referencias

- Abellaneda-Pérez, K., Martín-Trias, P., Cassé-Perrot, C., Vaqué-Alcázar, L., Lanteaume, L., Solana, E.,... Bartrés-Faz, D. (2022a). BDNF Val66Met gene polymorphism modulates brain activity following rTMS-induced memory impairment. *Scientific reports*, *12*, 176. doi:10.1038/s41598-021-04175-x.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Solé-Padullés, C., Bargalló, N., Salvador, R.,... Bartrés-Faz, D. (2021). Multifocal transcranial direct current stimulation modulates resting-state functional connectivity in older adults depending on the induced current density. *Frontiers in aging neuroscience*, *13*, 725013. doi:10.3389/fnagi.2021.725013.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Solé-Padullés, C. y Bartrés-Faz, D. (2022b). Combining non-invasive brain stimulation with functional magnetic resonance imaging to investigate the neural substrates of cognitive aging. *Journal of neuroscience research*, *100*, 1159–1170. doi:10.1002/jnr.24514.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Vidal-Piñeiro, D., Jannati, A., Solana, E., Bargalló, N.,... Bartrés-Faz, D. (2019). Age-related differences in default-mode network connectivity in response to intermittent theta-burst stimulation and its relationships with maintained cognition and brain integrity in healthy aging. *NeuroImage*, *188*, 794–806. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.036.
- Antonenko, D., Külzow, N., Sousa, A., Prehn, K., Grittner, U. y Flöel, A. (2018). Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiology of aging*, *61*, 245–254. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.017.
- Benussi, A., Di Lorenzo, F., Dell’Era, V., Cosseddu, M., Alberici, A., Caratozzolo, S.,... Borroni, B. (2017). Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*, *89*, 665–672. doi:10.1212/WNL.0000000000004232.
- Benussi, A., Grassi, M., Palluzzi, F., Koch, G., Di Lazzaro, V., Nardone, R.,... Borroni, B. (2020). Classification accuracy of transcranial magnetic stimulation for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Annals of neurology*, *87*, 394–404. doi:10.1002/ana.25677.
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P.,... Downar, J. (2018).

- Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 391, 1683–1692. doi:10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- Burke, M. J., Fried, P. J. y Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 73–92. doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7.
- Cash, R., Weigand, A., Zalesky, A., Siddiqi, S. H., Downar, J., Fitzgerald, P. B. y Fox, M. D. (2021). Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biological psychiatry*, 90, 689–700. doi:10.1016/j.biopsych.2020.05.033.
- Conte, A., Lenzi, D., Frasca, V., Gilio, F., Giacomelli, E., Gabriele, M.,... Inghilleri, M. (2009). Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 256, 933–938. doi:10.1007/s00415-009-5047-0.
- Di Lazzaro, V., Pellegrino, G., Di Pino, G., Corbetta, M., Ranieri, F., Brunelli, N.,... Capone, F. (2015). Val66Met BDNF gene polymorphism influences human motor cortex plasticity in acute stroke. *Brain stimulation*, 8, 92–96. doi:10.1016/j.brs.2014.08.006.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M. y Zangen, A. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 76, 742–749. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.020.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C.,... Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50, 799–812. doi:10.1016/j.neuron.2006.04.031.
- Dunlop, K., Hanlon, C. A. y Downar, J. (2017). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann NY Acad Sci*, 1394, 31-54. doi:10.1111/nyas.12985.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. y Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *The Journal of clinical psychiatry*, 64, 951–953. doi:10.4088/jcp.v64n0815.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D. y Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological psychiatry*, 72, 595–603. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.028.
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B.,... Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry*, 72, 305–315. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55, 187–199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M. y Rothwell, J. C. (2013). The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral cortex*, 23, 1593–1605. doi:10.1093/cercor/bhs147.
- Hanlon, C. A., Canterberry, M., Taylor, J. J., DeVries, W., Li, X., Brown, T. R. y George, M. S. (2013). Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: A pilot study. *PLoS one*, 8, e67917. doi:10.1371/journal.pone.0067917.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., DeVries, W., Mithoefer, O., Badran, B. W. y George, M. S. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain research*, 1628, 199–209. doi:10.1016/j.brainres.2015.02.053.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A. y Yang, Y. (2015). Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA psychiatry*, 72, 584–592. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. y Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45, 201–206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- Jannati, A., Block, G., Oberman, L. M., Rotenberg, A. y Pascual-Leone, A. (2017). Interindividual variability in response to continuous theta-burst stimulation in healthy adults. *Clinical neurophysiology : Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128, 2268–2278. doi:10.1016/j.clinph.2017.08.023.
- Joutsa, J., Moussawi, K., Siddiqi, S. H., Abdolahi, A., Drew, W., Cohen, A. L.,... Fox, M. D. (2022). Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nature medicine*, 28, 1249–1255. doi:10.1038/s41591-022-01834-y.
- Kearney-Ramos, T. E., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., DeVries, W., George, M. S. y Hanlon, C. A. (2019). State-dependent effects of ventromedial prefrontal cortex continuous thetaburst stimulation on cocaine cue reactivity in chronic cocaine users. *Frontiers in psychiatry*, 10, 317. doi:10.3389/fpsyt.2019.00317.
- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3, 760–773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Li, X., Hartwell, K. J., Henderson, S., Badran, B. W., Brady, K. T. y George, M. S. (2020). Two weeks of image-guided left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation improves smoking cessation:

- A double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. *Brain stimulation*, *13*, 1271–1279. doi:10.1016/j.brs.2020.06.007.
- Martín-Trias, P., Lanteaume, L., Solana, E., Cassé-Perrot, C., Fernández-Cabello, S., Babiloni, C.,... Bartrés-Faz, D. (2018). Adaptability and reproducibility of a memory disruption rTMS protocol in the PharmaCog IMI European project. *Scientific reports*, *8*, 9371. doi:10.1038/s41598-018-27502-1.
- Meinzer, M., Lindenbergh, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C. y Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & dementia : The journal of the Alzheimer's Association*, *11*, 1032–1040. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.159.
- Menon, V. y Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain structure & function*, *214*, 655–667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0.
- Miquel, L., Rehm, J., Shield, K. D., Vela, E., Bustins, M., Segura, L.,... Gual, A. (2018). Alcohol, tobacco and health care costs: A population-wide cohort study (n = 606 947 patients) of current drinkers based on medical and administrative health records from Catalonia. *European journal of public health*, *28*, 674–680. doi:10.1093/eurpub/ckx236.
- Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F. y Gerberding, J. L. (2004). Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*, *291*, 1238–1245. doi:10.1001/jama.291.10.1238.
- Nettekoven, C., Volz, L. J., Leimbach, M., Pool, E. M., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B.,... Grefkes, C. (2015). Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS. *NeuroImage*, *118*, 209–218. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.004.
- Nitsche, M. A. y Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, *527*, 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- Orlov, N. D., O'Daly, O., Tracy, D. K., Daniju, Y., Hodson, J., Valdearenas, L.,... Shergill, S. S. (2017). Stimulating thought: A functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain: A journal of neurology*, *140*, 2490–2497. doi:10.1093/brain/awx170.
- Perellón-Alfonso, R., Redondo-Camós, M., Abellaneda-Pérez, K., Cattaneo, G., Delgado-Gallén, S., España-Irila, G.,... Bartrés-Faz, D. (2022). Prefrontal reactivity to TMS perturbation as a toy model of mental health outcomes during the COVID-19 pandemic. *Heliyon*, *8*, e10208. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10208.
- Ridding, M. C. y Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature reviews. Neuroscience*, *8*, 559–567. doi:10.1038/nrn2169.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R.,... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical neurophysiology : Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*, 1071–1107. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- Ruffini, G., Fox, M. D., Ripolles, O., Miranda, P. C. y Pascual-Leone, A. (2014). Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *NeuroImage*, *89*, 216–225. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.002.
- Saturnino, G. B., Thielscher, A., Madsen, K. H., Knösche, T. R. y Weise, K. (2019). A principled approach to conductivity uncertainty analysis in electric field calculations. *NeuroImage*, *188*, 821–834. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.053.
- Vink, J., Mandija, S., Petrov, P. I., van den Berg, C., Sommer, I. y Neggers, S. (2018). A novel concurrent TMS-fMRI method to reveal propagation patterns of prefrontal magnetic brain stimulation. *Human brain mapping*, *39*, 4580–4592. doi:10.1002/hbm.24307.
- Volkow, N. D., Michaelides, M. y Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological reviews*, *99*, 2115–2140. doi:10.1152/physrev.00014.2018.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D. y Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*, 15037–15042. doi:10.1073/pnas.1010654108.
- Wagner, T., Eden, U., Fregni, F., Valero-Cabre, A., Ramos-Estebanez, C., Pronio-Stelluto, V.,... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial magnetic stimulation and brain atrophy: A computer-based human brain model study. *Experimental brain research*, *186*, 539–550. doi:10.1007/s00221-007-1258-8.
- Weigand, A., Horn, A., Caballero, R., Cooke, D., Stern, A. P., Taylor, S. F.,... Fox, M. D. (2018). Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biological psychiatry*, *84*, 28–37. doi:10.1016/j.biopsych.2017.10.028.
- WHO. Alcohol: Fact sheet. (2018). Recuperado de <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
- Zhang, Y., Gong, J., Xie, C., Ye, E. M., Jin, X., Song, H.,... Shao, Y. (2015). Alterations in brain connectivity in three sub-regions of the anterior cingulate cortex in heroin-dependent individuals: Evidence from resting state fMRI. *Neuroscience*, *284*, 998–1010. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.007.

Factores asociados al consumo frecuente de marihuana en jóvenes antes de su ingreso a centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú

Factors associated with frequent marijuana consumption in young people before admission to juvenile detention centers in Peru

ALI AL-KASSAB-CÓRDOVA*, GONZALO CORNEJO-VENEGAS**, NATALY GACHARNA-MADRIGAL**, CARLOS BAQUEDANO-ROJAS**, GUILLERMO DE LA BORDA-PRZAK**, CHRISTIAN R. MEJIA**.

* Centro de Excelencia en Estudios Económicos y Sociales en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

** Escuela de Medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

Resumen

La marihuana es la droga ilícita más consumida en el mundo, especialmente entre jóvenes. El presente estudio es relevante para la toma de decisiones en salud porque expande el conocimiento sobre el uso de drogas en la juventud vulnerable y permite a las autoridades sanitarias reducir el consumo de marihuana mediante estrategias educativas, familiares y gubernamentales. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del consumo frecuente de marihuana y sus factores asociados en jóvenes antes de su ingreso a centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú. Los datos fueron tomados del Censo Nacional de Población en los Centros Juveniles de Diagnóstico y Rehabilitación del año 2016 en Perú. La muestra final estuvo compuesta por 1848 personas entre 14 y 22 años, con una mediana de edad de 17 años (95,6 % hombres). La variable *consumo frecuente de marihuana* fue definida como el consumo de marihuana de al menos una vez por semana por parte de los jóvenes, previo a su ingreso al centro. Los principales factores asociados al consumo frecuente de marihuana fueron el sexo masculino, huir de casa antes de los 15 años, haber sufrido abuso físico durante la infancia, tener un miembro de la familia que consuma alcohol o drogas frecuentemente y la presencia de pandillas criminales en la zona residencial. Asimismo, se halló que vivir con los padres hasta cierta edad crítica disminuye la probabilidad de consumo frecuente de marihuana en jóvenes. Estos resultados podrían ayudar a desarrollar estrategias y políticas públicas que ayuden a prevenir el consumo de marihuana y otras drogas desde edades tempranas.

Palabras clave: Cannabis; uso de la marihuana; trastornos relacionados con sustancias; Perú; poblaciones vulnerables.

Abstract

Marijuana is the most widely used illicit drug in the world, especially among young people. This study is relevant to policy makers because it expands the knowledge regarding drug use in vulnerable youth, allowing health authorities to reduce marijuana consumption via educational, family, and governmental strategies and policies. The objective of this study was to determine the prevalence of frequent marijuana consumption and its associated factors in young people before admission to juvenile detention centers in Peru. The data was taken from the 2016 National Population Census of the Youth Diagnostic and Rehabilitation Centers in Peru. The final sample was made up of 1,848 people with ages between 14 and 22 years old, with a median age of 17 (95.6% males). The variable *frequent marijuana consumption* was defined as the use of marijuana at least once a week, prior to entering the center. The main factors associated with frequent marijuana use were male sex, running away from home before the age of 15, physical abuse during childhood, having a family member who consumed alcohol or drugs frequently, and the presence of criminal gangs in the housing area. Additionally, it was found that living with parents up to a specific critical age decreases the probability of frequent use of marijuana in young people. These results could aid the development of strategies and public policies that help prevent the consumption of marijuana and other drugs from an early age.

Keywords: Cannabis; marijuana use; substance-related disorders; Peru; vulnerable populations.

Recibido: Marzo 2020; Aceptado: Octubre 2020.

Enviar correspondencia a:

Christian R. Mejia. Av. Las Palmeras 5713 - Los Olivos. 15304 Lima, Perú. Teléfono: +51 997 643 516.

E-mail: christian.mejia.md@gmail.com

Según la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la marihuana es la sustancia ilícita más comúnmente consumida a nivel mundial, con aproximadamente 188 millones de consumidores en 2017 (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2019; Organización Mundial de la Salud, 2019). A nivel mundial, la prevalencia del consumo de marihuana oscila entre el 2,7 % y el 4,9 %, y las tasas de consumo más altas se registran en Australia y América del Norte. En América del Sur, las tasas más altas de consumo de cannabis se encontraron en Brasil y Chile (Degenhardt, Ferrari y Hall, 2017; Degenhardt et al., 2013; Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2015; Organización Mundial de la Salud, 2016). En Perú, la marihuana es también la droga ilícita más consumida. La tasa general de uso de marihuana en el último año se estima entre un 2-3 % (Inter-American Drug Abuse Control Commission, 2019). Además, una encuesta nacional realizada en la población general encontró que el 47,1 % de los consumidores de marihuana en Perú tienen signos de dependencia, similar a lo encontrado para los consumidores de cocaína (Comisión Nacional Para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2012).

El consumo de marihuana se ha asociado con efectos adversos agudos y a largo plazo. Los efectos agudos se desarrollan durante un corto período de tiempo después de consumir la sustancia e incluyen efectos psiquiátricos, como deterioro de la atención, discrometría, y psicosis; y síntomas físicos como hiperemia conjuntival, aumento del apetito, xerostomía, aumento de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca (Fonseca-Pedrero, Lucas-Molina, Pérez-Albéniz, Inchausti y Ortuño-Sierra, 2020; García Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019; Karila et al., 2014; Levine, Clemenza, Rynn y Lieberman, 2017; Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, 2019; Organización Mundial de la Salud, 2019). Los efectos a largo plazo incluyen deterioro psicológico, déficits cognitivos y consecuencias respiratorias (Guxens, Nebot, Ariza y Ochoa, 2007; Karila et al., 2014; Martínez-Torres et al., 2016; Organización Mundial de la Salud, 2019). Además, la dependencia al cannabis es responsable de una menor participación en actividades y relaciones académicas, menores ingresos, embarazos no planificados, enfermedades mentales, mayores tasas de desempleo y participación en otras conductas de riesgo (Khalisa y Baler, 2019; Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2018). No obstante, el cannabis se ha asociado con algunos efectos beneficiosos; las afecciones más comunes por las que los médicos recomiendan el consumo de marihuana son dolor, náuseas y vómitos persistentes, mejora del sueño y ansiedad (Burggren, Shirazi, Ginder y London, 2019; Fiz, Durán, Capella, Carbonell y Farré, 2011).

La adolescencia (~ 12 a 17 años) es un período de riesgo crítico para la iniciación del abuso de sustancias (Oficina

de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2018). Su fácil disponibilidad, junto con la percepción de un bajo riesgo de daño, hace que la marihuana sea la droga de elección en este grupo de edad (Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2012; Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2013; Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2018). En Perú, la edad promedio de inicio del consumo de marihuana es de 14,4 años, y la prevalencia por año de consumo de marihuana entre los 12 y 17 años es del 2 % (solo superada por el grupo de edad entre 19 y 25 años, con 2,1 %) (Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2012). El uso regular de marihuana durante la adolescencia es especialmente preocupante, ya que el uso en este grupo de edad se asocia con una mayor probabilidad de experimentar las consecuencias perjudiciales descritas anteriormente (Volkow, Baler, Compton y Weiss, 2014). Entre los adolescentes en los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú, se encontró que la prevalencia por año de consumo de marihuana es de aproximadamente 29,3 %, lo cual es más de diez veces superior a lo que se encontró para la población peruana en general (Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2013).

Los factores en la literatura científica que se han relacionado con el consumo de marihuana en adolescentes incluyen una variedad de factores sociales, interpersonales e individuales. Los factores sociales incluyen la urbanización y la disponibilidad de drogas en el entorno; los factores interpersonales incluyen la afiliación con compañeros que consumen marihuana y la presión de los pares; y los factores individuales incluyen género, nivel de estudio, percepción de riesgo, estrés percibido, autoestima, impulsividad y malestar emocional (Ameth et al., 2017; Casajuana et al., 2021; Rial et al., 2019; Zapata Roblyer, Betancourth y Grzywacz, 2015).

El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia, las características y los factores asociados al consumo de marihuana entre jóvenes de los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú. Aunque se dispone de literatura internacional sobre los factores asociados al consumo de marihuana en adolescentes, nuestra revisión no encontró estudios sobre el consumo de marihuana en jóvenes de centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación.

Materiales y métodos

Este estudio tiene un diseño analítico transversal, basado en el análisis secundario de los datos obtenidos del Censo Nacional de Población en los Centros de Diagnóstico y Rehabilitación Juvenil en Perú, realizado entre marzo y abril de 2016 por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), en coordinación con el Ministerio de Justicia. El censo incluyó a todos los y las jóvenes admitidos en los 10 centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación ubica-

dos en todo Perú (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2019). Considerando una prevalencia de consumo de marihuana de 2,5 % (Organización Mundial de la Salud, 2019) y un nivel de significancia de 95 %, estimamos el poder estadístico para dos escenarios de comparación de proporciones (depresión y consumo de tabaco) (Bahorik et al., 2018; Leatherdale, Ahmed y Kaiserman, 2006) en OpenEpi versión 3.01. Así, obtuvimos una potencia estadística superior al 90 % en ambos escenarios.

La información se recopiló a través de un cuestionario presencial mediante una ficha censal impresa, y el encuestador registró las respuestas. La ficha censal incluyó una portada y cinco capítulos con 179 preguntas distribuidas en 16 páginas. Los capítulos de la encuesta fueron: condiciones sociales y familiares, situación del delito, condiciones de vida, papel de las instituciones y expectativas del recluso. Una prueba piloto se realizó para evaluar la operatividad, estructura, redacción y comprensión de las preguntas, y las alternativas de respuesta indicadas en la ficha censal. Como resultado, el número de preguntas se redujo de 213 a 179 para acortar la duración del cuestionario. Se capacitó a los coordinadores de los centros juveniles y los encuestadores del censo para garantizar la calidad de los datos obtenidos. También se les entregó un manual que sirvió de guía para una adecuada recolección de información por parte del encuestador (Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2016).

La variable de resultado *consumo frecuente de marihuana* (CFM) se construyó a partir de tres preguntas de la sección de salud del cuestionario: la primera pregunta fue: «¿Usó drogas antes de ingresar al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación?». En caso de una respuesta afirmativa, el recluso respondería a: «¿Qué tipo de droga consumió?». Tercero, se les preguntó: «¿Con qué frecuencia consumía antes de ingresar al centro juvenil?». Se consideró que tenían la variable de resultado los participantes que respondieron «sí» a la primera pregunta; «marihuana» a la segunda; y «a diario», «entre 2 y 6 veces por semana» o «semanalmente» a la tercera. De esta forma se pudieron evaluar los posibles factores asociados al consumo frecuente de marihuana en jóvenes antes de ingresar a los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación.

Las variables se dividieron en sociodemográficas y características familiares, morbilidades y hábitos nocivos. La variable región se dividió según el lugar de origen del recluso. Fueron clasificados como provenientes de Lima u otras regiones. El nivel de educación se clasificó en sin estudios, estudios primarios (terminados o no terminados) y estudios secundarios (terminados o no terminados). Se consideró trabajo infantil en quienes informaron haber trabajado a los 14 años o antes. La edad hasta la que el recluso vivió con la madre y el padre se clasificó en: nunca vivió, vivió hasta los 14 años y vivió más allá de los 14. Además, las variables independientes fueron: sexo, edad,

huir de casa antes de los 15 años, maltrato físico durante la niñez, haber tenido durante la niñez un familiar que consumía alcohol o drogas con frecuencia, presencia de pandillas en la zona donde vivía, discriminación o maltrato antes del ingreso, haber pertenecido a alguna pandilla delictiva, y reingreso al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación. La depresión, el trastorno por abuso de sustancias y el asma se evaluaron mediante dos preguntas. La primera pidió al encuestado que autoinformase si tenía o no la enfermedad. La segunda preguntó si un profesional sanitario le había diagnosticado esta enfermedad. Solo aquellos que respondieron afirmativamente a estas dos preguntas fueron considerados como portadores de la enfermedad. Las limitaciones permanentes en el aprendizaje y la concentración se evaluaron mediante autoinforme. Los hábitos nocivos previos al ingreso (consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y edad de inicio) fueron autoinformados. El autoinforme de enfermedades ha sido utilizado en estudios previos realizados en poblaciones vulnerables (Feinstein et al., 1998; Salazar-De La Cuba, Ardiles-Paredes, Araujo-Castillo y Maguiña, 2019). Un estudio concluyó que la prevalencia de enfermedades autoinformadas era más sensible y específica que la incidencia (Oksanen et al., 2010).

La base de datos se descargó de <https://observatorio.mininter.gob.pe/proyectos/censo-nacional-de-centros-juveniles> en formato dbf y se transfirió a Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, EE. UU.) para su análisis. En el análisis univariado se describieron las frecuencias absolutas y relativas de cada variable de interés. Las variables numéricas se describieron a través de la mediana y el rango intercuartílico (RIQ), debido a su distribución anormal, previamente testeada con el test de Shapiro-Wilk. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas y la prueba *U* de Mann-Whitney para las variables numéricas. La magnitud de la asociación se calculó mediante la Razón de Prevalencia Cruda (RPC) y la Razón de Prevalencia Ajustada (RPA) calculadas para cada variable. Se tuvieron en cuenta los criterios epidemiológicos y estadísticos para seleccionar las variables del modelo multivariable. Ambos modelos se estimaron empleando modelos lineales generalizados, familia de Poisson, función de enlace de logaritmo, con varianza robusta. Este modelo estadístico nos permite estudiar las asociaciones entre exposiciones y resultados binarios, mediante estimaciones puntuales y errores estándar comparables (Chen, Qian, Shi y Franklin, 2018). Esto nos permite determinar los riesgos relativos que, basado en el diseño de este estudio, se interpretarían como razones de prevalencia. El modelo multivariable se ajustó para todas las variables previamente seleccionadas y se ajustó por conglomerados conformados por los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significancia menor a 0,05 y un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). Este tra-

bajo fue aprobado por el comité de ética institucional de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (código de registro PI081-17).

Resultados

La población de los 10 centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación fue de 2203. De estos, 58 fueron excluidos porque estuvieron ausentes durante la encuesta o entregaron formularios en blanco. De los 1965 restantes, 117 fueron excluidos porque no cumplieron con las variables de interés. Se incluyeron 1848 participantes, lo que representa el 91,3 % de la población total (ver Figura 1).

El CFM, como se definió anteriormente, tuvo una prevalencia del 32,8 % ($n = 606$). El rango de edad fue de 14 a 22 años con una mediana de edad de 17 años (RIQ: 16-18). Además, el 95,29 % ($n = 1761$) de los encuestados eran hombres y el 67,26 % ($n = 1243$) tenía estudios secundarios. Se encontró una asociación estadísticamente significativa (valor de $p < ,05$) entre el CFM y nacer en Lima, huir de casa antes de los 15 años, presencia del padre, maltrato físico durante la niñez, tener un familiar que consumía alcohol o drogas con frecuencia, presencia de pandillas criminales en el área de residencia, pertenecer a una pandilla criminal y reingreso al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación (ver Tabla 1). También se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el CFM y un diagnóstico médico de trastorno por abuso de sustancias, consumo de bebidas alcohólicas y consumo de tabaco. También se encontró una asociación entre la edad de inicio del consumo de alcohol y tabaco y el CFM (ver Tabla 2).

Cuando se ajustó por todas las variables del modelo y los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación como clusters, se encontró que el sexo masculino (RPa: 1,31, 95

% IC: 1,21-1,40), haber nacido en Lima (RPa: 1,64, 95 % IC: 1,36-1,95), huir de casa antes de los 15 años (RPa: 1,28, 95 % IC: 1,11-1,47), maltrato físico durante la niñez (RPa: 1,23, 95 % IC: 1,07-1,40), tener un familiar que consumía alcohol con frecuencia (RPa: 1,08, 95 % IC: 1,01-1,15), tener un familiar que consumía drogas (RPa: 1,19, 95 % IC: 1,05-1,34), presencia de pandillas criminales en el área de residencia (RPa: 1,63, 95 % IC: 1,46-1,82), reingreso al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación (RPa: 1,18, 95 % IC: 1,02-1,38), diagnóstico médico de trastorno por abuso de sustancias (RPa: 1,38, 95 % IC: 1,13-1,67) y consumo de bebidas alcohólicas (RPa: 1,40, 95 % IC: 1,18-1,66) aumentó la probabilidad del CFM de una manera estadísticamente significativa. También encontramos que, en comparación con no haber vivido nunca con la madre, vivir con ella hasta los 14 años (RPa: 0,79, 95 % IC: 0,64-0,95) o más (RPa: 0,83, 95 % IC: 0,69-0,99) disminuyó la probabilidad de CFM. En el caso del padre, solo vivir con él más allá de los 14 años (RPa: 0,83, 95 % IC: 0,73-0,93) disminuyó la probabilidad de CFM (ver Tabla 3).

Discusión

Según el Informe mundial sobre las drogas 2015, los hombres tienen tres veces más probabilidades que las mujeres de consumir marihuana (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2015). En nuestro país, el consumo de marihuana en los hombres es entre tres y diez veces superior al de las mujeres (Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2012). Esto también se observó en nuestro estudio, donde los participantes masculinos tenían 1,31 veces más probabilidades que las mujeres de consumir marihuana al menos una vez por semana. La prevalencia del consumo de marihuana entre los grupos de edad varía entre regiones y nivel socioeconómi-

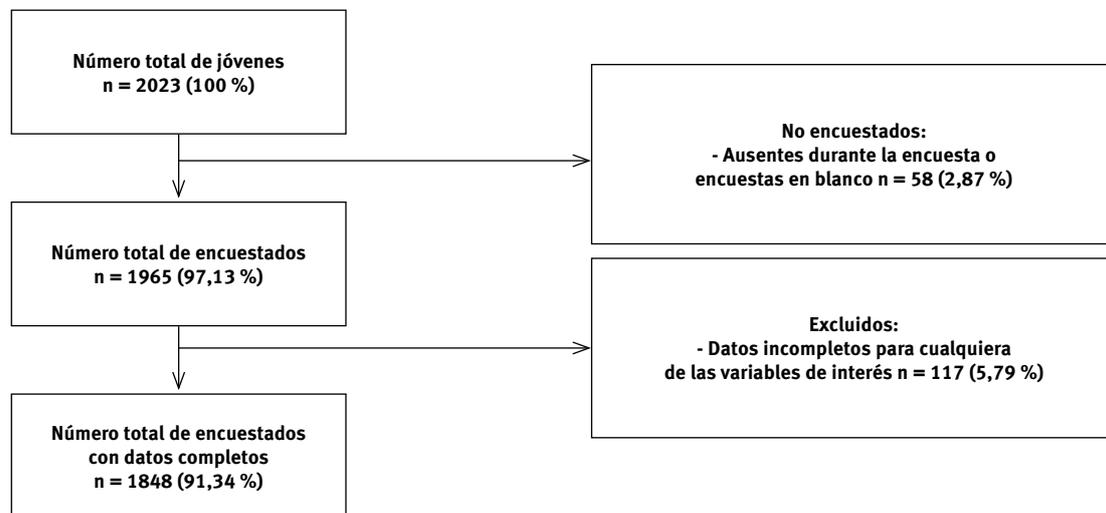


Figura 1. Diagrama de flujo.

Tabla 1. Prevalencia de consumo frecuente de marihuana (CFM) en centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación peruvianos según características sociodemográficas y familiares.

Características	Población del estudio (n = 1848) n (%)	CFM*† (n = 606)	Prevalencia (% fila)	IC 95 %	valor p
Edad (RIC)	17 (16-18)	17 (16-18)			0,127
Sexo					
Hombre	1761 (95,29)	579	32,88	30,72-35,11	0,721
Mujer	87 (4,71)	27	31,03	22,17-41,54	
Región					
Lima	866 (46,86)	375	43,30	40,03-46,63	< 0,001
Otras regiones	983 (53,14)	231	23,52	20,97-26,28	
Nivel de estudios					
Sin estudios	22 (1,19)	6	27,27	12,54-49,50	0,183
Primarios	583 (31,55)	208	35,68	31,88-39,65	
Secundarios	1243 (67,26)	392	31,54	29,00-34,17	
Trabajo infantil					
Sí	932 (50,43)	298	31,97	29,05-35,04	0,450
No	916 (49,57)	308	33,62	30,63-36,75	
Huyó de casa antes de la edad de 15 años					
Sí	717 (38,80)	307	42,82	39,23-46,47	< 0,001
No	1131 (61,20)	299	26,44	23,94-29,08	
Edad hasta la cual convivió con la madre					
Nunca convivió	58 (3,14)	26	44,83	32,51-57,80	0,030
≤ 14 años	534 (28,90)	189	35,39	31,44-39,55	
> 14 años	1256 (67,97)	391	31,13	28,62-33,74	
Edad hasta la cual convivió con el padre					
Nunca convivió	280 (15,15)	114	40,71	35,09-46,58	< 0,001
≤ 14 años	724 (39,18)	251	34,67	31,28-38,21	
> 14 años	844 (45,67)	241	28,55	25,60-31,70	
Maltrato infantil durante la niñez					
Sí	866 (46,86)	329	37,99	34,81-41,27	< 0,001
No	982 (53,14)	277	28,21	25,47-31,10	
Haber tenido durante la niñez un familiar que consumía alcohol con frecuencia					
Sí	580 (31,39)	234	40,34	36,41-44,39	< 0,001
No	1268 (68,61)	372	29,34	26,89-31,90	
Haber tenido durante la niñez un familiar que consumía drogas					
Sí	81 (4,38)	49	60,49	49,43-70,57	< 0,001
No	1767 (95,62)	557	31,52	29,39-33,72	
Presencia de pandillas en la zona donde vivía					
Sí	975 (52,76)	426	43,69	40,60-46,83	< 0,001
No	873 (47,24)	180	20,62	18,06-23,43	
Discriminación o abuso antes del ingreso					
Sí	166 (8,98)	66	39,76	32,57-47,41	0,045
No	1682 (91,02)	540	32,10	29,91-34,37	
Pertenencia a alguna pandilla delictiva					
Sí	337 (18,24)	154	45,70	40,43-51,05	< 0,001
No	1511 (81,76)	452	29,91	27,65-32,27	
Readmisión a un centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación					
Sí	253 (13,69)	112	44,27	38,24-50,46	< 0,001
No	1595 (86,31)	494	30,97	28,74-33,28	

Nota. * Se utilizaron tests de chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables numéricas.

† CFM: Consumo frecuente de marihuana, definido como consumo al menos una vez por semana.

Tabla 2. Prevalencia de consumo frecuente de marihuana (CFM) en centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación peruvianos según morbilidades y hábitos nocivos.

Características	Población del estudio (n = 1848) n (%)	CFM*† (n = 606)	Prevalencia (% fila)	IC 95 %	Valor p
Morbilidades‡					
Depresión					
Sí	69 (3,73)	31	44,93	33,58-56,82	0,029
No	1779 (96,27)	575	32,32	30,18-34,53	
Trastorno por uso de sustancias					
Sí	64 (3,46)	39	60,94	48,45-72,13	< 0,001
No	1784 (96,54)	567	31,78	29,66-33,98	
Asma					
Sí	105 (5,68)	42	40,00	31,04-49,67	0,105
No	1743 (94,32)	564	32,36	30,19-34,59	
Limitaciones permanentes en la comprensión o el aprendizaje					
Sí	289 (15,64)	106	36,68	31,30-42,40	0,126
No	1559 (84,36)	500	32,07	29,79-34,43	
Hábitos nocivos†					
Edad de inicio del uso de marihuana (RIC)		14 (13-15)			< 0,001
Consumo de bebidas alcohólicas					
Sí	1507 (81,55)	535	35,50	33,12-37,95	< 0,001
No	341 (18,45)	71	20,82	16,83-25,46	
Edad de inicio de consumo de alcohol (RIC)		14 (13-15)			< 0,001
Uso de tabaco					
Sí	925 (50,05)	344	37,19	34,12-40,35	< 0,001
No	923 (49,95)	262	28,39	25,56-31,38	
Edad de inicio del uso de tabaco (RIC)		14 (13-15)			< 0,001

Nota. * Se utilizaron tests de chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables numéricas.

† CFM: Consumo frecuente de marihuana, definido como consumo al menos una vez por semana.

‡ Enfermedades autoinformadas diagnosticadas por profesionales sanitarios.

† Uso antes de la admisión al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación.

co. Según la Organización Mundial de la Salud, en los Estados Unidos el consumo de marihuana alcanza su punto máximo a principios de la edad de veinte años y disminuye a finales de los veinte. En Brasil, la prevalencia de consumo es más alta entre la población adolescente (Organización Mundial de la Salud, 2016). En este estudio, los sujetos tenían entre 14 y 22 años, un grupo de edad ideal para estudiar el consumo de marihuana porque, como se ha explicado con anterioridad, la mayor prevalencia se encuentra entre los adolescentes y los adultos jóvenes.

Varios estudios han demostrado que las interacciones interpersonales influyen en la probabilidad de consumo de marihuana. En Perú, el entorno de iniciación más común para el consumo de marihuana es entre los grupos de vecinos, que representan el 57,9 % de los entornos de iniciación al consumo (Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas, 2012). Además, un estudio realizado en Carolina del Norte mostró una correlación positiva entre la pertenencia a pandillas y la frecuencia del consumo de marihuana. El mismo estudio también mostró una mayor

probabilidad de consumo en la adolescencia temprana en comparación con aquellos sin pertenencia a una pandilla (Wechsberg et al., 2015). Estos resultados son consistentes con los nuestros porque hemos descrito un aumento del 63 % de la probabilidad de tener CFM entre los que viven en un vecindario con la presencia de pandillas. Otro estudio encontró que los adolescentes cuyos compañeros estaban involucrados en el consumo de drogas, incluida la marihuana, tenían casi seis veces más posibilidades de consumir cannabis, muy probablemente debido a la presión de los compañeros (Mehanović et al., 2020).

Se ha informado que la situación familiar influye sobre el consumo de marihuana, y esto es consistente con los resultados de este estudio. Tener padres que consumen alcohol y drogas aumenta la probabilidad de CFM en 1,08 y 1,19 veces, respectivamente. Se ha descrito que la estrechez de los lazos entre los jóvenes y sus padres reduce el consumo de marihuana y otras sustancias (Kosterman, Hawkins, Guo, Catalano y Abbott, 2000; Velleman, Templeton y Copello, 2005). Además, una revisión sistemática encontró

Tabla 3. Factores asociados con el consumo frecuente de marihuana (CFM) en los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación peruvianos.

	Análisis crudo ^a			Modelo ajustado ^b		
	RPC*	Valor p	IC 95 %	RPa‡	Valor p	IC 95 %
Edad	1,02	0,370	0,97-1,06	0,96	0,034	0,92-0,99
Sexo						
Hombre	1,06	0,724	0,76-1,45	1,31	< 0,001	1,21-1,40
Mujer	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Región						
Lima	1,84	< 0,001	1,60-2,10	1,64	< 0,001	1,36-1,95
Otras regiones	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Huyó de casa antes de la edad de 15 años						
Sí	1,62	< 0,001	1,42-1,84	1,28	0,001	1,11-1,47
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Edad hasta la cual convivió con la madre						
Nunca convivió	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
≤ 14 años	0,79	0,132	0,58-1,07	0,79	0,014	0,64-0,95
> 14 años	0,69	0,016	0,51-0,93	0,83	0,049	0,69-0,99
Edad hasta la cual convivió con el padre						
Nunca convivió	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
≤ 14 años	0,85	0,069	0,71-1,01	0,91	0,337	0,74-1,10
> 14 años	0,70	0,000	0,58-0,83	0,83	0,002	0,73-0,93
Maltrato infantil durante la niñez						
Sí	1,35	< 0,001	1,18-1,53	1,23	0,002	1,07-1,40
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Haber tenido durante la niñez un familiar que consumía alcohol con frecuencia						
Sí	1,38	< 0,001	1,20-1,56	1,08	0,016	1,01-1,15
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Haber tenido durante la niñez un familiar que consumía drogas						
Sí	1,92	< 0,001	1,58-2,31	1,19	0,005	1,05-1,34
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Presencia de pandillas en la zona donde vivía						
Sí	2,12	< 0,001	1,82-2,45	1,63	< 0,001	1,46-1,82
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Discriminación o abuso antes del ingreso						
Sí	1,24	0,036	1,01-1,51			
No	Ref	Ref	Ref			
Pertenencia a alguna pandilla delictiva antes del ingreso						
Sí	1,53	< 0,001	1,32-1,75			
No	Ref	Ref	Ref			
Readmisión a un centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación						
Sí	1,43	< 0,001	1,22-1,67	1,18	0,027	1,02-1,38
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Depresión						
Sí	1,22	0,019	1,03-1,44			
No	Ref	Ref	Ref			
Trastorno por uso de sustancias						
Sí	1,92	< 0,001	1,55-2,35	1,38	0,001	1,13-1,67
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Consumo de bebidas alcohólicas						
Sí	1,71	< 0,001	1,37-2,12	1,40	< 0,001	1,18-1,66
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Uso de tabaco						
Sí	1,31	< 0,001	1,14-1,49			
No	Ref	Ref	Ref			

Nota. ^a Regresión de Poisson con varianza robusta.

^b Regresión de Poisson con varianza robusta ajustada por las variables seleccionadas, y ajustando los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación como conglomerados.

*RPC: Razón de prevalencia cruda.

‡ RPa: Razón de prevalencia ajustada.

que tener una familia monoparental, además de una relación problemática con los padres, son factores de riesgo importantes para el consumo de marihuana en los jóvenes (Guxens et al., 2007). También se ha demostrado que haber sufrido maltrato infantil durante la niñez es un factor de riesgo para el consumo de marihuana, como lo demuestra un estudio realizado en adultos jóvenes de México, utilizando la Encuesta de Cohesión Social para la Prevención de la Violencia y la Delincuencia. Asimismo, otros estudios también informaron la misma asociación (Hornor, 2010; Hser, Longshore y Anglin, 2007; Huang et al., 2011; Vega-Cauich, Heredia y García, 2018). Nuestro estudio encontró que huir de casa antes de los 15 años tenía 1,28 más probabilidades de CFM, en coherencia con estudios anteriores realizados en adolescentes sin hogar y que huyeron de sus casas, donde se encontró que la prevalencia de consumo de marihuana fue mucho mayor en este grupo en comparación con la población en general, independientemente de sus motivos por huir (Rew, Taylor-Seehafer y Fitzgerald, 2001; Tyler, Gervais y Davidson, 2013; Wang, Chen, Lew-Ting, Chen y Chen, 2010). En un estudio sobre la adolescencia temprana se encontró una asociación moderada entre tener un hermano con consumo de alcohol o de marihuana durante la infancia y el consumo de marihuana en el último año (Heerde, Bailey, Toumbourou y Catalano, 2019; Terry-McElrath, O'Malley y Johnston, 2013). Tener padres con una actitud positiva hacia el consumo de drogas aumentó 1,35 veces la probabilidad de uso de sustancias entre los jóvenes (Heerde et al., 2019; Terry-McElrath et al., 2013). Asimismo, tener padres con una actitud positiva hacia el consumo de alcohol y de tabaco aumentó cinco veces la probabilidad de consumo de marihuana (Mehanović et al., 2020).

Este estudio describió que el consumo de alcohol aumenta 1,40 veces la probabilidad de CFM. Además, encontramos una gran prevalencia de tabaquismo (50,05 %) en nuestra población, a diferencia de la baja prevalencia de tabaquismo en la población general de Perú (Organización Mundial de la Salud, 2016). Un estudio de 2019 encontró que el consumo de alcohol o cigarrillos aumentaba la probabilidad de uso simultáneo de marihuana. Cabe señalar que este estudio encontró que el consumo de marihuana también aumentó la probabilidad de consumo de alcohol y/o cigarrillos (Roche et al., 2019). Además, un estudio poblacional realizado en Canadá encontró que los adolescentes que habían consumido tanto alcohol como tabaco tenían 188 veces más probabilidades de haber probado la marihuana (Leatherdale, Hammond y Ahmed, 2008). Estos estudios son consistentes con los nuestros, ya que encontramos que el consumo de alcohol aumenta 1,40 veces la probabilidad de CFM. Un estudio en el último año de secundaria encontró que el uso simultáneo de alcohol y marihuana tenía un fuerte vínculo con la dependencia percibida (Mehanović et al., 2020), lo que apoya nuestros

hallazgos de una asociación entre el trastorno por abuso de sustancias autoinformado y el consumo de marihuana. También se ha encontrado que una edad más temprana de inicio del consumo de alcohol y tabaco aumenta la prevalencia de CFM, en coherencia con estudios anteriores en poblaciones encarceladas (Racz et al., 2016). El inicio temprano del uso de sustancias se ha asociado con el policonsumo de drogas, un mayor riesgo de abuso de sustancias y conductas delictivas más tarde en la vida (Gordon, Kinlock y Battjes, 2004; Moss, Chen y Yi, 2014). Esta asociación es particularmente fuerte en adultos jóvenes encarcelados (Harrison, Ramo, Hall, Estrada-Gonzales y Tolou-Shams, 2019). Por tanto, los jóvenes involucrados en el sistema penal tienen mayor riesgo de sufrir estos trastornos y deberían ser merecedores de evaluación y más intervenciones.

Encontramos que la readmisión en un centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación aumenta 1,18 veces la probabilidad de CFM en comparación con aquellos que no fueron readmitidos. Esto se correlaciona bien con los estudios que indican que el uso de drogas, en general, está asociado con una reincidencia más rápida (Aalsma et al., 2015). Esto indica que el consumo de drogas, en este caso marihuana, podría ser un factor importante para el reingreso al centro juvenil de diagnóstico y rehabilitación. Una posible explicación de esto podría ser que fueron detenidos por su uso ilegal de marihuana, o porque el uso de drogas los provocó a cometer un acto ilegal.

Este estudio, debido a la gran cobertura de la población de los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación de menores, permite extrapolar a nivel de Perú los datos estadísticos encontrados respecto a este grupo poblacional. Los hallazgos de esta investigación deben interpretarse teniendo en cuenta sus limitaciones. Debido a que la variable CFM se generó a partir de preguntas del cuestionario, representa solo una aproximación del patrón de consumo de marihuana, ya que no ha sido validada. Es importante considerar que algunos de los datos obtenidos se refieren a hechos ocurridos en la infancia, por lo que puede haber sesgo de memoria. Las enfermedades analizadas fueron autoinformes de los diagnósticos por parte de profesionales sanitarios, por lo que están sujetos a sesgo de información. El uso de una entrevista presencial para recopilar información sobre conductas de riesgo produce un sesgo de deseabilidad. Por tratarse de un estudio transversal, carece de temporalidad y es imposible determinar la causalidad. Sugerimos el desarrollo de estudios longitudinales con el objetivo de evaluar el consumo de marihuana como un posible factor de riesgo para ingreso a los centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación de menores. Además, recomendamos evaluar los factores de riesgo en esta población a través de censos en otros países.

Este estudio encontró importantes factores sociodemográficos y experiencias vitales asociados con el CFM en jóvenes peruanos antes de su ingreso a centros juveniles de

diagnóstico y rehabilitación. Estos resultados son relevantes para los legisladores porque amplían el conocimiento sobre el consumo de drogas en jóvenes vulnerables, como los que viven en vecindarios con presencia de pandillas y en familias monoparentales. Esto permite a las autoridades sanitarias reducir la prevalencia de factores asociados con el uso más frecuente de marihuana a través de estrategias y políticas educativas, familiares y gubernamentales. A nivel educativo, se podrían diseñar programas que promuevan estilos de vida más saludables, esclarezcan los peligros de la marihuana y otras drogas, o permitan testimonios de exusuarios de drogas. A nivel familiar, los resultados podrían permitir a los padres estar más atentos a sus hijos y ser conscientes de qué factores podrían llevar a sus hijos a consumir marihuana u otras drogas. A nivel gubernamental, el gobierno podría hacer anuncios televisivos o radiofónicos para educar a la población sobre el uso de drogas, o también podría formular políticas que ayuden a reducir la frecuencia de uso, como agregar más seguridad alrededor de las comunidades para ayudar a reducir el uso de marihuana en vecindarios vulnerables.

Agradecimientos

El artículo fue financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (A-078-2020).

Contribuciones de los autores: AA y CM participaron en la concepción y el diseño del estudio. AA realizó la recopilación y el análisis de datos. Todos los autores participaron en la interpretación de los resultados, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés respecto de la publicación de este artículo.

Referencias

- Aalsma, M. C., White, L. M., Lau, K. S., Perkins, A., Monahan, P. y Grisso, T. (2015). Behavioral health care needs, detention-based care, and criminal recidivism at community reentry from Juvenile detention: A multisite survival curve analysis. *American Journal of Public Health*, 105, 1372-1378. doi:10.2105/AJPH.2014.302529.
- Ameth, J., Bustos, M. N., Fregoso, D. A., Fleiz, C., Gutiérrez, M. D., Amador, N. G. y Medina-Mora, M. E. (2017). Contextual factors associated with marijuana use in school population. *Salud Mental*, 40, 93-102. doi:10.17711/SM.0185-3325.2017.012.
- Bahorik, A. L., Sterling, S. A., Campbell, C. I., Weisner, C., Ramo, D. y Satre, D. D. (2018). Medical and non-medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. *Journal of Affective Disorders*, 241, 8-14. doi:10.1016/j.jad.2018.05.065.
- Burggren, A. C., Shirazi, A., Ginder, N. y London, E. D. (2019). Cannabis effects on brain structure, function and cognition: Considerations for medical uses on brain structure, function and cognition: Considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 45, 563-579. doi:10.1080/00952990.2019.1634086.
- Casajuana, C., López-Pelayo, H., Oliveras, C., Colom, J., Gual, A. y Balcells-Oliveró, M. M. (2021). The relationship between motivations for cannabis consumption and problematic use. *Adicciones*, 33, 31-42. doi:10.20882/adicciones.1221.
- Chen, W., Qian, L., Shi, J. y Franklin, M. (2018). Comparing performance between log-binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Medical Research Methodology*, 18, 63. doi:10.1186/s12874-018-0519-5.
- Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas - DEVIDA. (2013). I Encuesta Nacional Sobre el Consumo de Drogas en Adolescentes Infractores del Poder Judicial. Recuperado de <https://www.devida.gob.pe/documents/20182/97548/I-Encuesta-Nacional-de-Consumo-de-Drogas-en-Adolescentes-Infractores-del-Poder-Judicial-2013.pdf/eccd674d-e0b5-46e0-a4ad-29c5431968c0>.
- Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas - DEVIDA. (2012). Informe Ejecutivo, Encuesta Nacional Consumo de Drogas. Recuperado de <https://www.devida.gob.pe/documents/20182/97792/Informe-Ejecutivo-Encuesta-Nacional-sobre-Consumo-de-Drogas-en-Poblaci%C3%B3n-General-Per%C3%BA-2010.pdf/529e8f42-3641-4b5d-a787-54b626de0742>.
- Degenhardt, L., Ferrari, A. J. y Hall, W. D. (2017). The global epidemiology and disease burden of cannabis use and dependence. *Handbook of cannabis and related pathologies: Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment*. (pp. 89-100). doi:10.1371/journal.pone.0165221.
- Degenhardt, L., Ferrari, A. J., Calabria, B., Hall, W. H., Normal, R. E., McGrath, J. y Vos, T. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: Results from the GBD 2010 study. *PLoS One*, 8, e76635. doi:10.1371/journal.pone.0076635.
- Feinstein, R. A., Lampkin, A., Lorish, C. D., Klerman, L. V., Maisiak, R. y Oh, M. K. (1998). Medical status of adolescents at time of admission to a juvenile detention center. *The Journal of Adolescent Health*, 22, 190-196. doi:10.1016/S1054-139X(97)00169-9.
- Fiz, J., Durán, M., Capellà, D., Carbonell, J. y Farré, M. (2011). Cannabis use in patients with fibromyalgia: Ef-

- fect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*, 6, e18440. doi:10.1371/journal.pone.0018440.
- 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 Álvarez, 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.
- Gordon, M. S., Kinlock, T. W. y Battjes, R. J. (2004). Correlates of early substance use and crime among adolescents entering outpatient substance abuse treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30, 39-59. doi:10.1081/ADA-120029865.
- Guxens M., Nebot M., Ariza C. y Ochoa, D. (2007). Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: Una revisión sistemática de estudios de cohortes. *Gaceta Sanitaria*, 21, 252-260. doi:10.1157/13106812.
- Harrison, A., Ramo, D., Hall, S. M., Estrada-Gonzalez, V. y Tolou-Shams, M. (2019). Cigarette smoking, mental health, and other substance use among court-involved youth. *Substance Use & Misuse*, 55, 572-581. doi:10.1080/10826084.2019.1691593.
- Heerde, J. A., Bailey, J. A., Toumbourou, J. W. y Catalano, R. F. (2019). Longitudinal associations between the adolescent family environment and young adult substance use in Australia and the United States. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 821. doi:10.3389/fpsy.2019.00821.
- Honor, G. (2010). Child sexual abuse: Consequences and implications. *Journal of Pediatric Health Care*, 24, 358-364. doi:10.1016/j.pedhc.2009.07.003.
- Hser, Y. I., Longshore, D. y Anglin, M. D. (2007). The life course perspective on drug use: A conceptual framework for understanding drug use trajectories. *Evaluation Review*, 31, 515-547. doi:10.1177/0193841X07307316.
- Huang, S., Trapido, E., Fleming, L., Arheart, K., Crandall, L., French, M. y Prado, G. (2011). The long-term effects of childhood maltreatment experiences on subsequent illicit drug use and drug-related problems in young adulthood. *Addictive Behaviors*, 36, 95-102. doi:10.1016/j.addbeh.2010.09.001.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática (2016). Ficha Técnica del Censo Nacional de Población en los Centros Juveniles de Diagnóstico y Rehabilitación, 2016. Recuperado de https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/censos/cejuv2016/CEJUV_01-01_Ficha_Tecnica.pdf.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática (2016). Informe Final del Censo Nacional de Población en los Centros Juveniles de Diagnóstico y Rehabilitación, 2016. Recuperado de https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/censos/cejuv2016/Informe_Final_Juveniles.pdf.
- Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas. (2020). Marihuana. National Institutes of Health. Recuperado de <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana>.
- Inter-American Drug Abuse Control Commission. (2019). Report on drug consumption in the Americas 2019. Recuperado de <http://www.cicad.oas.org/oid/Report%20on%20Drug%20Use%20in%20the%20Americas%202019.pdf>.
- Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H. J. y Lançon, C. (2014). Acute and long-term effects of cannabis use: A review. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 4112-4118. doi:10.2174/13816128113199990620.
- Khalsa, J. y Baler, R. (2019). Medical consequences of cannabis use. *Cannabis Use Disorders* (pp. 157-167). doi:10.1007/978-3-319-90365-1_15.
- Kosterman, R., Hawkins, J. D., Guo, J., Catalano, R. F. y Abbott, R. D. (2000). The dynamics of alcohol and marijuana initiation: Patterns and predictors of first use in adolescence. *American Journal of Public Health*, 90, 360-366. doi:10.2105/ajph.90.3.360.
- Leatherdale, S. T., Ahmed, R. y Kaiserman, M. (2006). Marijuana use by tobacco smokers and nonsmokers: Who is smoking what? *Canadian Medical Association Journal*, 174, 1399. doi:10.1503/cmaj.051614.
- Leatherdale, S. T., Hammond, D. y Ahmed, R. (2008). Alcohol, marijuana, and tobacco use patterns among youth in Canada. *Cancer Causes Control*, 19, 361-369. doi:10.1007/s10552-007-9095-4.
- Levine, A., Clemenza, K., Rynn, M. y Lieberman, J. (2017). Evidence for the risks and consequences of adolescent cannabis exposure. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56, 214-225. doi:10.1016/j.jaac.2016.12.014.
- Martínez-Torres, J., Arias-Coronel, F., Rodelo-Vega, A., Jaraba-Toro, N., Meza-Castellanos, L., Contreras-Jáuregui, M.,... Villamizar-Carrillo, D. (2016). Prevalencia y factores asociados al consumo de marihuana en estudiantes de 18 a 25 años de una universidad pública, Colombia. *Universidad y Salud*, 18, 525-531. doi:10.22267/rus.161803.57.
- Mehanović, E., Virk, H. K., Akanidomo, I., Pwajok, J., Pritchard, G., Van-der-Kreeft, P. y Di Marco, V. (2020). Correlates of cannabis and other illicit drugs use among secondary school adolescents in Nigeria. *Drug and Alcohol Dependence*, 206, 107457. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.04.028.
- Moss, H. B., Chen, C. M. y Yi, H. Y. (2014). Early adolescent patterns of alcohol, cigarettes, and marijuana polysubstance use and young adult substance use outcomes in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 51-62. doi:10.1016/j.addbeh.2015.06.041.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2015). Informe mundial sobre las drogas 2015. Recuperado de <https://www.unodc.org/wdr2015/>

- rado de https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2019). Resumen ejecutivo del Informe mundial sobre las drogas 2019. Recuperado de https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_1_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas (2018). Vienna: United Nations publications; 2018. Recuperado de <https://www.unodc.org/wdr2018/>.
- Oksanen, T., Kivimäki, M., Pentti, J., Virtanen, M., Klaukka, T. y Vahtera, J. (2010). Self-report as an indicator of incident disease. *Annals of Epidemiology*, 20, 547-554. doi:10.1016/j.annepidem.2010.03.017.
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Prevalence of tobacco smoking*. Age standardized prevalence of current tobacco smoking among persons aged 15 years and older (%), 2015: Male y Female. Recuperado de http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/tobacco/use/atlas.html.
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *The health and social effects of nonmedical cannabis use*. Recuperado de https://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Cannabis*. Recuperado de https://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/.
- Racz, S. J., Saha, S., Trent, M., Adger, H., Bradshaw, C. P., Goldweber, A. y Cauffman, E. (2016). Polysubstance use among minority adolescent males incarcerated for serious offenses. *Child Youth Care Forum*, 45, 205-220. doi:10.1007/s10566-015-9334-x.
- Rew, L., Taylor-Seehafer, M. y Fitzgerald, M. L. (2001). Sexual abuse, alcohol and other drug use, and suicidal behaviors in homeless adolescents. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, 24, 225-240. doi:10.1080/014608601753260326.
- Rial, A., Burkhart, G., Isorna, M., Barreiro, C., Varela, J. y Golpe, S. (2019). Cannabis use among adolescents: Risk pattern, implications and possible explanatory variables. *Adicciones*, 31, 64-77. doi:10.20882/adicciones.1212.
- Roche, D. J., Bujarski, S., Green, R., Hartwell, E. E., Leventhal, A. M. y Ray, L. A. (2019). Alcohol, tobacco, and marijuana consumption is associated with increased odds of same-day substance co-and tri-use. *Drug and Alcohol Dependence*, 200, 40-49. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.02.035.
- Salazar-De La Cuba, A. L., Ardiles-Paredes, D. F., Araujo-Castillo, R. V. y Maguiña, J. L. (2019). High prevalence of self-reported tuberculosis and associated factors in a nation-wide census among prison inmates in Peru. *Tropical Medicine & International Health* 24, 328-338. doi:10.1111/tmi.13199.
- Terry-McElrath, Y. M., O'Malley, P. M. y Johnston, L. D. (2013). Simultaneous alcohol and marijuana use among US high school seniors from 1976 to 2011: Trends, reasons, and situations. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 71-79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.031.
- Tyler, K. A., Gervais, S. J. y Davidson, M. M. (2013). The relationship between victimization and substance use among homeless and runaway female adolescents. *Journal of Interpersonal Violence*, 28, 474-493. doi:10.1177/0886260512455517.
- Vega-Cauich, J. I., Heredia, B. N. y García, F. M. (2018). Marihuana y drogas ilícitas en jóvenes mexicanos: Factores de riesgo y protección asociados a la edad de inicio del consumo. *Revista Iberoamericana de Psicología*, 11, 3-10. doi:10.33881/2027-1786.rip.11103.
- Velleman, R. D., Templeton, L. J. y Copello, A. G. (2005). The role of the family in preventing and intervening with substance use and misuse: A comprehensive review of family interventions, with a focus on young people. *Drug and Alcohol Review*, 24, 93-109. doi:10.1080/09595230500167478.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. y Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine*, 370, 2219-2227. doi:10.1056/NEJMra1402309.
- Wang, S. H., Chen, W. C., Lew-Ting, C. Y., Chen, C. Y. y Chen, W. J. (2010). Running away experience and psychoactive substance use among adolescents in Taiwan: Multi-city street outreach survey. *BMC Public Health*, 10, 29. doi:10.1186/1471-2458-10-29.
- Wechsberg, W. M., Doherty, I. A., Browne, F. A., Kline, T. L., Carry, M. G., Raiford, J. L. y Herbst, J. H. (2015). Gang membership and marijuana use among African American female adolescents in North Carolina. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 6, 141-150. doi:10.2147/SAR.S93304.
- Zapata Roblyer, M. I., Betancourth, S. y Grzywacz, J. G. (2015). Risk and protective factors for lifetime marijuana use among Colombian emergent adults attending college. *ISSBD Bulletin*, 2015, 5-9.

La Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA) (2011) define recuperación como «un proceso de cambio mediante el cual las personas mejoran su salud y bienestar, viven una vida autodirigida y se esfuerzan por alcanzar su máximo potencial» e incluye cuatro dimensiones importantes: salud, hogar, propósito y comunidad. La salud psicológica, que abarca los síntomas de la depresión y la ansiedad o el propósito de vida, ha sido una de las dimensiones más estudiadas relacionadas con la recuperación, aunque como predictor de la abstinencia o la recaída. De hecho, representan dimensiones que se han alterado durante el proceso de dependencia, estando asociadas a peores calidades de vida (Ugochukwu et al., 2013), bienestar psicológico y éxito del tratamiento en general (Amodeo, Kurtz y Cutter, 1992; Laudet, Becker y White, 2009). Específicamente, las personas con dependencia al alcohol presentan síntomas de ansiedad y/o depresión a lo largo del proceso de dependencia (Ghorbani, Khosravani, Bastan y Ardakani, 2017), así como una falta de motivación, problemas en la toma de decisiones, afrontamiento e impulsividad, entre otros (Ando et al., 2012; Brown, Vik, Patterson, Grant y Schuckit, 1995; Courtney et al., 2012). Se ha supuesto que con la abstinencia continuada comienza a producirse una normalización/estabilización de estas variables (White, 2012); sin embargo, poco se sabe con respecto a la secuencia de recuperación y si los pacientes alguna vez alcanzan valores similares a la población sana (Kelly, Greene y Bergman, 2018).

Un aspecto importante de la recuperación podría ser la conducta de evitación, como una estrategia de afrontamiento con respecto a la exposición a sustancias mediante la evitación de situaciones de riesgo, es decir, donde el alcohol está presente o de contextos relacionados con el alcohol (p. ej., bares, fiestas, etc.). El afrontamiento de evitación es un elemento clave para los objetivos de prevención de recaídas, entre otras estrategias de afrontamiento (Marlatt, 1990; Marlatt y Witkiewitz, 2005), ya que tiene una presencia intensa desde las etapas iniciales del tratamiento psicoterapéutico.

Los estudios sobre la evolución de la ansiedad en pacientes con dependencia al alcohol que buscan tratamiento han determinado que tras varios meses de abstinencia se produce una disminución de sus puntuaciones en *ansiedad*; y que cuanto más altas son sus puntuaciones iniciales, mayor es el riesgo de recaída (Brown, Irwin y Schuckit, 1991; Rubio et al., 2017). Con respecto a los síntomas de depresión, la investigación también ha mostrado una reducción en las escalas de *depresión a corto y largo plazo* (Wilcox, Pearson y Tonigan, 2015; Worley, Tate y Brown, 2012). Estas puntuaciones más bajas en depresión se han asociado a un mayor nivel de asistencia a grupos de ayuda mutua, aunque su persistencia o presencia repentina e intensa supone un desafío en la recuperación de estos pacientes (Kelly, Stout, Magill, Tonigan y Pagano, 2010a). También se han observado niveles más bajos de *impulsividad*, al menos durante el primer año de abs-

tinencia (Blonigen, Timko, Moos y Moos, 2009). Estudios realizados en sujetos con dependencia al alcohol que asistieron a grupos de ayuda mutua indican una disminución de la impulsividad de hasta quince meses de seguimiento (Blonigen, Timko, Finney, Moos y Moos, 2011; Kelly, Stout, Tonigan, Magill y Pagano, 2010b). Los resultados de nuestra investigación anterior también indican una mejora de estos síntomas, que podría durar más de dos años de tratamiento (Rubio et al., 2018).

Al mismo tiempo, la *adquisición de valores* como la *espiritualidad* y el *sentido en la vida* han sido consideradas como variables esenciales en la recuperación de la dependencia al alcohol, especialmente en estudios realizados en el campo de los programas basados en los 12 pasos, como Alcohólicos Anónimos (AA) (Tonigan, McCallion, Frohe y Pearson, 2017; Wilcox et al., 2015). La investigación de Kelly, Hoepfner, Stout y Pagano (2012) con dos muestras del proyecto MATCH mostró una correlación entre espiritualidad y asistencia a los grupos, particularmente en los pacientes incluidos en la muestra de atención continua (n = 774), es decir, los casos más graves. Otro valor implicado en la recuperación es el *sentido de la vida* que se ha relacionado con mejor funcionamiento social (Witkiewitz et al., 2019), calidad de vida (Laudet y White, 2008) y abstinencia continuada a largo plazo (Rubio et al., 2018). Un estudio reciente (Kelly et al., 2018) realizado en una muestra comunitaria de pacientes con dependencia al alcohol encontró que en los primeros meses de recuperación los índices de *calidad de vida y bienestar psicológico* eran inicialmente bajos, pero luego aumentaron, aunque no alcanzaron los niveles de la población general hasta 10 años después.

En resumen, hasta la fecha las investigaciones apuntan a una relación bidireccional entre duración de la abstinencia y mejora en la conducta de evitación, ansiedad, depresión, impulsividad, espiritualidad y propósito de vida. Sin embargo, no entendemos por completo cómo se produce la secuencia de recuperación psicológica y si es posible identificar diferentes etapas y duración. También faltan resultados sobre si esta recuperación, tras varios años de abstinencia, implicaría puntuaciones similares a los de la población general, respecto de las dimensiones psicológicas mencionadas.

De esta forma, el objetivo de este estudio fue determinar la evolución de las variables conductuales (evitación) y psicológicas (ansiedad, depresión, impulsividad y propósito de vida) durante el período de tratamiento intensivo de dos años de duración y cuatro años de seguimiento. En este estudio utilizamos una muestra de un estudio previo (Rubio et al., 2018) dividida por la presencia de recaída, formando dos grupos (recaídas y abstinentes), los cuales fueron objeto de seguimiento durante cuatro años. También incluimos un grupo de control formado por participantes de la población general.

Nuestra hipótesis es que la presencia de recaída ralentizaría el proceso de recuperación psicológica, y que incluso

los abstinentes no alcanzarían puntuaciones similares a los participantes del grupo de control en las dimensiones psicológicas medidas (Kelly et al., 2018).

Método

Participantes

La muestra fue seleccionada durante un período de 14 meses entre pacientes asistentes al programa de tratamiento de dependencia al alcohol del Hospital 12 de Octubre (Rubio et al., 2018). Un total de 249 pacientes se incluyeron en el estudio, con 42 abandonos en diferentes momentos del estudio (tercer (N = 11), sexto (N = 12), noveno (N = 9), duodécimo (N = 4) y decimotercero mes (N = 5)). Al final del seguimiento, teníamos información incompleta sobre 41 sujetos, ya sea porque fue difícil contactar con ellos durante el transcurso del tiempo o porque habían fallecido (n = 7). La muestra final incluida en el análisis consistió de 233 sujetos. El grupo de pacientes se dividió según la presencia de recaídas durante el estudio, dando lugar a un primer grupo de abstinentes y un segundo grupo de recaídas. La recaída se define como el consumo de más de 4 unidades de bebidas estándar en hombres y 2,5 unidades en mujeres, durante al menos tres veces por semana o cantidades inferiores más de tres veces por semana.

Con respecto al grupo de control, los participantes fueron reclutados a través de anuncios colocados en dos centros de salud, solicitando la participación en un estudio para evaluar el progreso de los estados emocionales. Una vez entrevistados, se descartó a aquellas personas que cumplían criterios de abuso o trastornos por uso de sustancias, o cualquier otra afección psiquiátrica o neurológica. A los participantes se les explicaron las instrucciones de las pruebas y el procedimiento de seguimiento del estudio. La muestra inicial tenía 167 candidatos, pero 46 fueron descartados por abuso o trastornos por uso de sustancias y cuatro negaron participar en las medidas de seguimiento, mientras que 32 no asistieron al segundo año de evaluación de seguimiento. Se dispuso de datos completos de 85 casos, aunque la muestra final estuvo compuesta por 74 pacientes, ya que debían ser similares en edad y sexo a la muestra clínica.

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de todos los participantes. El 66 % del total de la muestra eran hombres con una edad promedio de 42,86 (8,35) años. El 59,9 % había completado estudios secundarios, el 23,3 % estudios superiores y el 16,8 % estudios de primaria. La mitad de la muestra tuvo un empleo durante la evaluación. En cuanto a los datos de consumo de alcohol, los pacientes refirieron niveles elevados de consumo diario y sus puntuaciones en EIDA (Rubio, Urosa y Santo Domingo, 1998) indicaron una dependencia grave del alcohol, con más de 10 años de evolución. Al examinar estas diferencias sociodemográficas entre los tres grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para

la mayoría de las variables, con la excepción del nivel de estudios y los niveles de abstinencia en meses entre abstinentes y recaídas ($p < ,01$, ver Tabla 1).

Programas de tratamiento y entrevistas de seguimiento

Los detalles sobre el programa terapéutico se pueden leer en Rubio et al. (2018). Los grupos clínicos fueron tratados de forma ambulatoria e intensiva, a lo largo de 24 meses, y se incluyeron de manera secuencial en los siguientes programas: desintoxicación y motivación para la abstinencia, prevención de recaídas, habilidades sociales, consolidación de hábitos y estilo de vida saludables y preparación para el alta. Anualmente, disponíamos de datos sobre la evolución de cada paciente. Después del alta, cada dos años se entrevistó a los participantes para completar escalas psicológicas, se les extraían muestras de sangre para determinar la GGT y se registró la información relativa a los meses de abstinencia y asistencia a las citas de seguimiento. La mitad de la muestra (n = 91), además de asistir al programa ambulatorio, también participaba en grupos de ayuda mutua de la Federación de Alcohólicos de la Comunidad de Madrid (FACOMA), basado en el programa Ayúdate-Ayúdanos (FACOMA, 2016).

Instrumentos de evaluación clínica

Los pacientes fueron entrevistados y diagnosticados según los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Se utilizó una versión en español (Rubio et al., 1998) del Cuestionario sobre la gravedad de la dependencia al alcohol (SADQ) (Stockwell, Murphy y Hodgson, 1983) para evaluar la intensidad de la dependencia al alcohol (EIDA), compuesto por 30 ítems tipo Likert con cuatro opciones de respuesta. Las puntuaciones totales en el EIDA pueden indicar dependencia baja (< 20), moderada (21-37) o grave (> 37). Esta escala tiene buenos valores de fiabilidad, con valores de alfa de Cronbach de ,91 en la escala adaptada y de ,87 en este estudio. El seguimiento del consumo de alcohol se realizó a través de la entrevista Evaluación Retrospectiva del Consumo de Alcohol (TLFB) diseñada por Sobell, Sobell, Leo y Cancilla (1988) para determinar el consumo diario y la presencia de recaída, además del período de consumo y la abstinencia acumulada.

Las estrategias de afrontamiento de la dependencia al alcohol se evaluaron a través de una versión en español (García González y Alonso Suárez, 2002) del Inventario de Habilidades de Afrontamiento (CBI) (Litman, Stapleton, Oppenheim y Peleg, 1983). Esta medida autoinformada consta de 36 ítems y tiene como objetivo identificar la frecuencia de uso de estrategias de afrontamiento para mantener la abstinencia en situaciones de riesgo. Los valores de fiabilidad son de ,78 para la validación española y de ,76 en este estudio. Teniendo en cuenta que una de las estrategias menos utilizadas por los pacientes españoles es la evitación de la situación de riesgo, y su particular relevancia cultural

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas.

	Participantes n = 233	Recaídas n = 79	Abstinentes n = 80	Controles n = 74	F. Welch/ chi²
Sexo. no. (%)					
Hombres	154 (66,1)	56 (79,9)	49 (61,3)	49 (66,2)	1,68
Edad. Media ± SD	42,8 ± 8,35	41,6 ± 8,3	43,4 ± 8,4	43,5 ± 8,3	1,24
Estado civil. N (%)					
Soltero/a	56 (35,2)	30 (38)	26 (32,5)	--	
Casado/a	68 (42,8)	33 (41,8)	35 (43,8)	--	
Separado/a-Divorciado/a	33 (20,8)	16 (20,3)	17 (21,2)	--	2,37
Viudo/a	2 (1,3)	0 (0)	2 (2,5)	--	
Nivel de estudios. N (%)					
Primarios	39 (16,8)	14 (17,7)	15 (19)	10 (13,5)	
Secundarios	139 (59,9)	41 (51,9)	37 (46,8)	61 (82,4)	27,59**
Superiores	54 (23,13)	24 (30,4)	27 (34,2)	3 (4,1)	
Situación laboral. N (%)					
Activo/a	81 (50,9)	35 (44,3)	46 (57,5)	--	
Desempleado/a	32 (20,1)	21 (26,6)	11 (13,8)	--	
ILT	28 (17,6)	14 (17,7)	14 (17,5)	--	
Pensionista	11 (6,9)	5 (6,3)	6 (7,5)	--	4,84
Ama/o de casa	7 (4,4)	4 (5,1)	3 (3,8)	--	
Grupo de tratamiento recibido. n (%)					
Regular	68 (29,2)	46 (58,2)	22 (27,5)	---	15,33**
Tipo mixto con FACOMA	91 (39,1)	33 (41,8)	58 (63,7)	---	
Tipo de consumo. N (%)					
Social	33 (21,2)	16 (20,8)	17 (21,5)	--	
Solitario	47 (30,1)	27 (35,1)	20 (25,3)	--	1,89
Mixto	76 (48,7)	34 (44,2)	42 (53,2)	--	
Frecuencia de uso. N (%)					
Excesivo a diario	134 (84,8)	69 (88,5)	65 (81,2)	--	
Excesivo en fin de semana	8 (5,1)	3 (3,8)	5 (6,2)	--	1,59
Excesivo esporádicamente	16 (10,1)	6 (7,7)	10 (12,5)	--	
Bebida preferida. N (%)					
Cerveza	82 (51,9)	40 (51,3)	42 (52,5)	--	
Vino	10 (6,3)	4 (5,1)	6 (7,5)	--	0,48
Licores	66 (41,8)	34 (43,6)	32 (40)	--	
Edad de inicio del consumo de alcohol. Media ± SD	17,24 ± 5,35	17,4 ± 6,07	17,9 ± 6,4	16,3 ± 2,31	3,07
Edad del diagnóstico de dependencia al alcohol Media ± SD	29,79 ± 9,33	29,8 ± 9,31	29,7 ± 9,4	--	0,007
Años de consumo de alcohol. Media ± SD	12,82 ± 10,07	11,8 ± 9,05	13,8 ± 10,9	--	1,54
Abstinencia en el primer año (en meses). Media ± SD	11,09 ± 1,82	10,6 ± 2,2	12 ± 0	--	53,5**
Abstinencia en el segundo año (en meses). Media ± SD	10,24 ± 2,54	8,46 ± 2,59	12 ± 0	--	149,7**
Abstinencia en el cuarto año (en meses). Media ± SD	9,14 ± 3,4	6,24 ± 2,55	12 ± 0	--	407,1**
Dependencia del tabaco. N (%)					
Sí	129 (81,2)	61 (77,2)	66 (82,5)	21 (29,6)	
No	20 (12,6)	12 (15,2)	8 (10)	50 (70,4)	131**
Abandono	10 (6,3)	6 (7,6)	6 (7,5)	0 (0)	
Consumo de cocaína. N (%)					
No	107 (67,3)	49 (62)	58 (72,5)	--	
Abuso	22 (13,8)	13 (16,5)	9 (11,2)	--	2,01
Dependencia	30 (18,9)	17 (21,5)	13 (16,2)	--	

Nota. Datos sociodemográficos y descriptivos clínicos e índices de comparación de valores estadísticos (ya sea Welch, F y chi cuadrado) para los tres grupos de estudio (abstinentes, recaídas y grupo de control). ILT significa Incapacidad Laboral Temporal. «-» indica que estos datos no estaban disponibles en el caso del grupo de control. *, ** indica valores p de $< ,05$ y $,01$, respectivamente.

en este país, decidimos incluir en este estudio los 5 ítems de la subescala de evitación (ítems 5, 8, 18, 20 y 30).

La sintomatología afectiva se evaluó mediante las escalas de ansiedad (HARS) (Hamilton, 1959) y de depresión (HDRS) de Hamilton (Hamilton, 1967), con valores alfa de Cronbach de ,78 y ,82, respectivamente, para este estudio. La impulsividad autoinformada se evaluó mediante la

Escala de Impulsividad de Barrat (BIS-11) (Patton, Stanford y Barratt, 1995), que consta de 30 ítems que evalúan la impulsividad cognitiva, motora y no planificada. La versión española (Oquendo et al., 2001) tiene un buen coeficiente alfa y mantiene la estructura de tres factores. En este estudio, el valor de alfa es de ,79.

Otra medida utilizada en este estudio fue el Cuestionario de Significado de la Vida (MLQ), un instrumento diseñado para medir el sentido de la vida, es decir, el sentido de la propia naturaleza y existencia del sujeto (Steger, Frazier, Kaler y Oishi, 2006). Esta escala evalúa dos aspectos del sentido de la vida, a través de dos subescalas de cinco ítems: Presencia y Búsqueda. Presencia se refiere a la medida en que las personas comprenden, dan o perciben un sentido de su propia vida, junto con el grado de percepción de propósito, misión u objetivos. La versión española tiene un buen valor alfa de ,80 y en este estudio alcanza el valor de ,87. La validez concurrente muestra una buena asociación con el bienestar psicológico, donde el sentido de la vida se relacionaba con una vida comprometida y significativa (Góngora y Castro Solano, 2011).

Procedimiento

Se trata de un estudio de seguimiento de un grupo de pacientes que asisten a tratamiento por dependencia grave al alcohol, evaluados en cuatro ocasiones diferentes a lo largo de seis años: una evaluación basal (antes del tratamiento), al alta del tratamiento y a los dos y cuatro años después del tratamiento. También se evaluó un grupo de control en cuatro ocasiones cada dos años (evaluación basal, y a los dos, cuatro y seis años posteriores) para obtener una equivalencia con los períodos de evaluación de los grupos de pacientes.

Análisis estadístico

Las variables demográficas continuas se evaluaron mediante un análisis unilateral de varianza (ANOVA). Cuando las varianzas de las variables dependientes no eran iguales entre los grupos, usamos la prueba de Welch como una alternativa más robusta y conservadora que la prueba F habitual.

Utilizamos medidas repetidas en los ANOVA de dos por cuatro factores para afrontamiento de evitación, incorporando grupo (abstinentes y recaídas) x tiempo (basal, al alta, y seguimientos de dos y cuatro años). Utilizamos medidas repetidas en los ANOVA de tres por cuatro factores para las variables dependientes (i.e., ansiedad, depresión, impulsividad y MiL), incorporando grupo (abstinentes, recaídas y controles) X tiempo (basal, al alta, y seguimientos de dos y cuatro años). Los efectos principales y de interacción significativos se analizaron adicionalmente mediante comparaciones post-hoc con el nivel alfa ajustado con la corrección de Bonferroni. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS v.22 (IBM, 2013). Se realizó un análisis descriptivo y ANOVA adicionales para medidas repetidas para las subescalas de impulsividad, que se pueden consultar en el material complementario de este trabajo.

Resultados

La Tabla 2 y la Figura 1 muestran los datos de las medidas autoinformadas de los grupos clínico (abstinentes y

Tabla 2. Puntuaciones en la evaluación psicológica.

Grupos	Inicio del estudio (línea basal)	Al alta	Seguimiento a 2 años	Seguimiento a 4 años
Afrontamiento de evitación				
Abstinentes (n = 80)	6,60 ± 1,51	7,06 ± 0,87	6,85 ± 0,91	7,37 ± 0,98
Recaídas (n = 79)	5,37 ± 1,64	5,24 ± 1,35	5,18 ± 1,14	5,87 ± 1,12
Escala de ansiedad de Hamilton				
Abstinentes (n = 80)	11,31 ± 5,51	10,24 ± 3,30	9,19 ± 1,61	9,90 ± 2,32
Recaídas (n = 79)	11,4 ± 5,63	12,68 ± 4,81	10,03 ± 6,85	15,72 ± 5,79
Controles (n = 74)	8,51 ± 1,87	8,38 ± 1,88	8,32 ± 1,77	8,05 ± 2,08
Escala de ansiedad de Hamilton				
Abstinentes (n = 80)	10,92 ± 7,33	8,03 ± 3,64	6,11 ± 3,23	5,55 ± 2,82
Recaídas (n = 79)	10,57 ± 7,92	9,76 ± 4,60	10,2 ± 3,87	11,3 ± 3,11
Controles (n = 74)	5,97 ± 2,04	5,82 ± 2,07	5,89 ± 2,07	5,80 ± 2,06
Escala de Impulsividad de Barrat				
Abstinentes (n = 80)	49,5 ± 14,45	46,3 ± 12,06	42,7 ± 9,96	41,2 ± 8,32
Recaídas (n = 79)	57,7 ± 10,27	51,6 ± 9,14	48,4 ± 6,14	49,7 ± 7,48
Controles (n = 74)	38,12 ± 11,7	37,2 ± 11,73	37,2 ± 11,4	36,7 ± 11,17
Cuestionario de Significado de la Vida				
Abstinentes (n = 80)	38,5 ± 7,73	47 ± 6,52	51,04 ± 5,4	58,4 ± 5,95
Recaídas (n = 79)	39,1 ± 7,22	41,7 ± 6,85	41,6 ± 5,23	46,3 ± 6,05
Controles (n = 74)	44,3 ± 7,13	42,4 ± 8,00	44,1 ± 8,04	45,3 ± 7,06

Nota. Datos descriptivos (media ± SD) para medidas autoinformadas en los diferentes momentos de las evaluaciones (columnas), en cada grupo de estudio (filas).

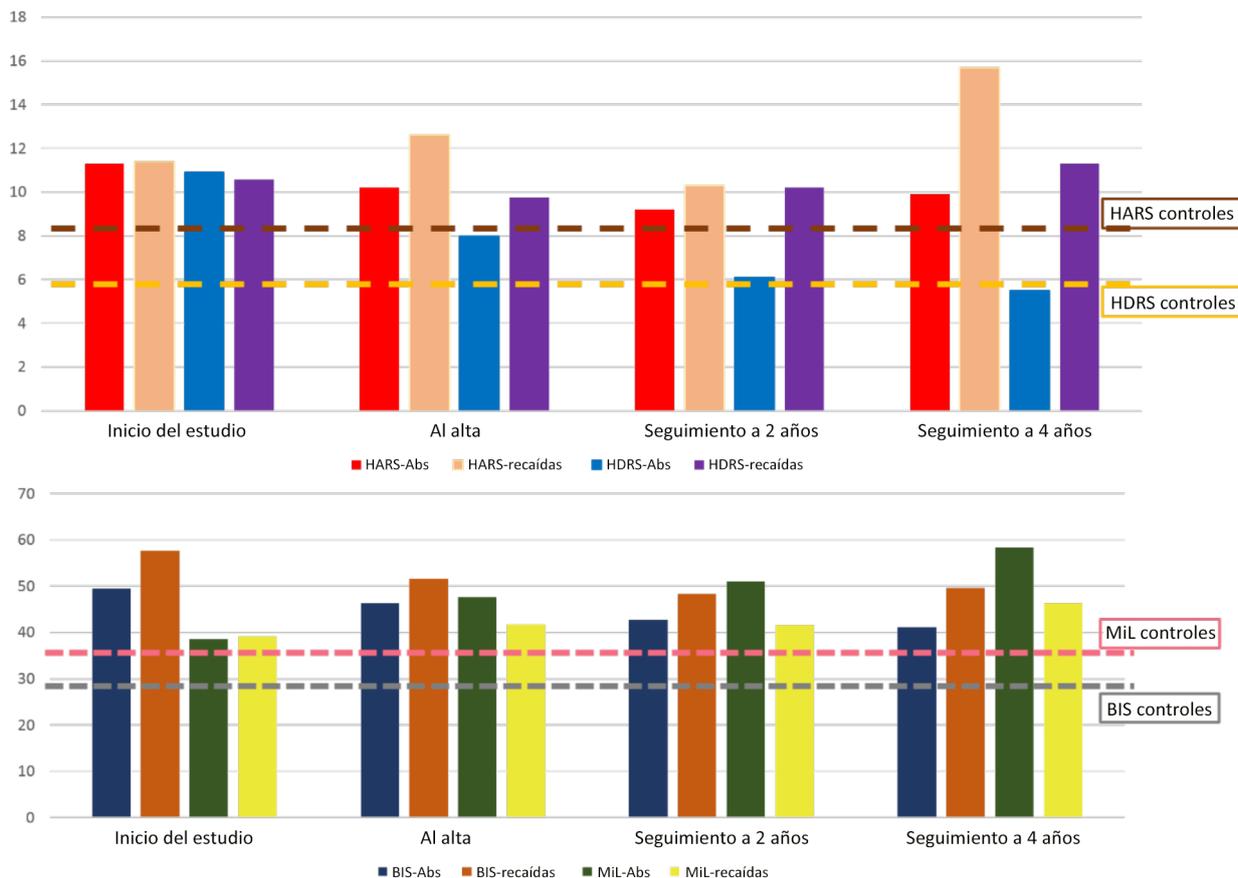


Figura 1. Cambios en los síntomas psicológicos.

Nota. Puntuaciones medias de ansiedad (HARS) y depresión (HDRS), impulsividad (BIS) y sentido de la vida (MiL) en varios momentos de la evaluación. Las columnas roja, azul, azul oscuro y verde representan puntuaciones medias para el grupo de abstinentes (Abs) en HARS, HDRS, BIS y MiL, respectivamente. Asimismo, los colores salmón, morado, marrón y amarillo representan las puntuaciones de las recaídas en las mismas medidas. En aras de la brevedad, representamos un valor promedio de estas medidas obtenido por los sujetos de control mediante el uso de líneas discontinuas (marrón oscuro, naranja, rosa y gris para HARS, HDRS, BIS y MiL, respectivamente).

recaídas) y de control, a lo largo de los diferentes períodos de evaluación.

Afrontamiento de evitación durante el estudio

Los resultados de esta escala solo se refieren a grupos de pacientes. Los abstinentes obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en comparación con las recaídas ($F = 166,44$; $p = ,0001$; eta^2 parcial = ,51). Este estudio también reveló un efecto significativo con respecto al momento de la medición: al final del estudio (al 4.º año de seguimiento), las puntuaciones fueron significativamente más altas tanto para los abstinentes como para las recaídas en comparación con los tres momentos previos de medición (λ de Wilk = ,80; $F = 12,46$; $p = ,001$; eta^2 parcial = ,19). En particular, en el grupo de abstinentes, las puntuaciones de afrontamiento de evitación aumentaron significativamente al alta y al cuarto año de seguimiento, en comparación con la línea de base y el segundo año de seguimiento. Para las recaídas, se encontraron diferencias significativas entre la

línea basal, el cuarto año de seguimiento y las mediciones al alta, así como el segundo año de seguimiento (λ de Wilk = ,97; $F = 1,55$; $p = ,20$; eta^2 parcial = ,03).

Recuperación de los síntomas de ansiedad

Se observó un efecto significativo principal del factor grupo ($F = 62,17$; $p = ,0001$; eta^2 parcial = 0,35); los sujetos de control obtuvieron puntuaciones más bajas que los abstinentes y las recaídas. Este estudio también encontró un efecto principal significativo para el momento de la evaluación, revelando puntuaciones significativamente más bajas para el 2.º y 4.º año de seguimiento en comparación con los momentos basales y de alta (λ de Wilk = ,72; $F = 28,89$; $p = ,001$; eta^2 parcial = ,27). Se observó una disminución significativa de la ansiedad en el grupo de abstinentes al 2.º año de seguimiento, aunque no se observaron diferencias al 4.º año. En cuanto al grupo de pacientes con recaída, los niveles de ansiedad aumentaron al alta, disminuyeron en el 2.º año de seguimiento y luego aumentaron de nuevo

significativamente en el 4.º año de seguimiento. Los sujetos de control no mostraron diferencias significativas en las puntuaciones de ansiedad en los cuatro momentos de evaluación.

Por último, se observó un efecto de interacción entre grupo y momento de evaluación respecto a la ansiedad (λ de Wilk = ,65; $F = 17,97$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,19). Específicamente, al inicio del estudio, tanto las recaídas como los abstinentes mostraron niveles de ansiedad significativamente más altos en comparación con los participantes de control. Mientras que, al alta, el grupo de abstinentes mostró puntuaciones de ansiedad significativamente más bajas en comparación con las recaídas, aunque más altas en comparación con los participantes de control. Estos mismos resultados se observaron en el 2.º y 4.º año de seguimiento.

Recuperación de síntomas depresivos

De manera similar a los síntomas de ansiedad, el grupo de control mostró puntuaciones de depresión significativamente más bajas, seguido de los abstinentes y las recaídas ($F = 43,1$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,27). Se observan puntuaciones disminuidas de depresión desde las evaluaciones basales hasta el momento del alta, y se mantienen a lo largo de los seguimientos (λ de Wilk = ,90; $F = 8,01$; $p = ,001$; η^2 parcial = ,09). En el grupo de abstinentes, las puntuaciones alcanzadas hasta el 2.º año de seguimiento se mantuvieron sin cambios significativos hasta el 4.º año de seguimiento, aunque fueron significativamente inferiores en comparación con los momentos basales y al alta. Las recaídas tuvieron niveles significativamente más bajos de depresión al alta, aunque aumentaron después de este momento. Los participantes de control mantuvieron niveles similares de depresión a lo largo del estudio. Se encontró una interacción significativa entre grupo y momento de evaluación (λ de Wilk = ,78; $F = 9,86$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,11), de tal manera que, al momento del alta, los abstinentes mostraron niveles significativamente menores de depresión en comparación con las recaídas, aunque mayor que los sujetos de control. En los 2.º y 4.º años de seguimiento, los abstinentes alcanzaron puntuaciones de depresión similares a los participantes de control y mantuvieron las puntuaciones más bajas en comparación con los pacientes con recaída.

Recuperación de los síntomas de impulsividad

En cuanto a la impulsividad, los sujetos de control obtuvieron las puntuaciones más bajas, seguido de los abstinentes y las recaídas ($F = 41,1$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,26). El momento de la evaluación también influyó en las puntuaciones (λ de Wilk = ,59; $F = 52,87$; $p = ,001$; η^2 parcial = ,41), de tal forma que los niveles de impulsividad al alta y dos años después del tratamiento fueron significativamente menores en comparación con la evaluación basal, y permaneció estable al 4.º año después del tratamiento. Especí-

ficamente, los abstinentes descendieron significativamente en los niveles de impulsividad en todos los momentos de medición. Asimismo, las recaídas fueron reduciendo sus puntuaciones de impulsividad en todos los momentos, con la excepción del 4.º año, donde la impulsividad fue mayor en comparación con el 2.º año de seguimiento. Con respecto a los sujetos de control, no tuvieron cambios en los niveles de impulsividad en los cuatro momentos. Por último, se observó un efecto de interacción significativo entre grupo y momento de evaluación respecto a la impulsividad (λ de Wilk = ,67; $F = 16,42$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,17). De esta forma, las recaídas mostraron niveles de impulsividad significativamente mayores en comparación con los abstinentes y los sujetos de control, en todos los momentos de evaluación. Asimismo, los abstinentes mostraron mayor impulsividad en comparación con los participantes de control en todos los momentos de evaluación.

Sentido de la vida y recuperación

Las puntuaciones en sentido de la vida (MiL) para los abstinentes fueron significativamente más elevadas en comparación con los otros dos grupos ($F = 39,32$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,25). Se encontró un efecto principal significativo del momento de la evaluación, donde las puntuaciones de MiL fueron significativamente más altas en los momentos de seguimiento en el 2.º y 4.º año (λ de Wilk = ,50; $F = 74,14$; $p = ,001$; η^2 parcial = ,49). Por un lado, los abstinentes tuvieron niveles significativamente crecientes de MiL durante el 2.º y 4.º año de seguimiento en comparación con momentos previos de evaluación. Las recaídas, por otro lado, mostraron importantes aumentos en MiL en todos los momentos, con la excepción del alta y el 2.º año después de los momentos de tratamiento, donde permanecieron estables. Por último, los niveles de MiL para los sujetos de control no mostraron diferencias entre los momentos de evaluación, a excepción de la diferencia encontrada entre la 2.ª y 4.ª evaluación, mostrando un incremento en la última.

Además, se observó un efecto de interacción entre grupo y momento de evaluación con respecto a las puntuaciones de MiL (λ de Wilk = ,55; $F = 25,99$; $p = ,0001$; η^2 parcial = ,25). Las comparaciones post hoc muestran que, al inicio del estudio, ambos abstinentes y los pacientes con recaída tenían niveles de MiL significativamente más bajos en comparación con los sujetos de control. Mientras que, en el momento del alta, los abstinentes tenían puntuaciones MiL significativamente más altas en comparación con las recaídas y los participantes de control. Se mantuvieron resultados similares a los 2.º y 4.º años de seguimiento.

En resumen, los abstinentes mostraron niveles superiores de MiL después del tratamiento en comparación con los otros dos grupos de estudio y fueron aumentando progresivamente a lo largo de los momentos de seguimiento.

Discusión

Los datos provenientes de este estudio pueden confirmar parcialmente la hipótesis inicial. Primero, el grupo con recaídas tuvo una recuperación más lenta en comparación con los pacientes abstinentes, en todas las dimensiones psicológicas evaluadas. No obstante, y contrariamente a nuestra hipótesis, los pacientes abstinentes alcanzaron puntuaciones similares a los participantes de control en la escala de depresión, al 2.º año de seguimiento. También mostraron puntuaciones más altas en sentido en la vida en comparación con los controles, desde el momento del alta del tratamiento en adelante. Además, con respecto a las etapas de la secuencia de recuperación psicológica, al analizar la situación de los abstinentes, observamos que la conducta de evitación se mantuvo a lo largo del tratamiento y los seguimientos; que las dimensiones que dependían menos de la personalidad, como los síntomas depresivos, se mantuvieron estables e incluso fueron similares a los sujetos de control dos años después del tratamiento; mientras que las variables más relacionadas con la personalidad, como la ansiedad y la impulsividad, continuaron disminuyendo durante el período de seguimiento, aunque con puntuaciones más altas que los individuos de control. En este grupo, el sentido de la vida se incrementó después de finalizar el tratamiento, con puntuaciones superiores incluso para los participantes de control.

¿Por qué las recaídas suponen una ralentización del proceso de recuperación?

Desde un punto de vista neurobiológico, las recaídas o interrupción de la abstinencia suponen una reactivación de los procesos de daños neurotóxicos (Crews, 2008), activación del estrés (Beracochea, Mons y David, 2019), los procesos neuroinflamatorios (Crews et al., 2005; Venner et al., 2006) e interrupción de la neurogénesis (Crews y Nixon, 2009), dando lugar a un empeoramiento de los síntomas de ansiedad (Brown et al., 1991; Rubio et al., 2017) y depresión (Kelly et al., 2010a).

Las recaídas suelen afectar el estado psicológico del paciente (Marlatt y Gordon, 1985), un impacto que podría prolongarse de forma significativa en el tiempo. Regularmente conducen a una rápida aparición de emociones negativas, como culpa y vergüenza, que aumentan la sensación de ineficacia y facilitan el proceso de recaída, con la consecuente exacerbación de los síntomas de ansiedad y depresión (de Hooge, Zeelenberg y Breugelmans, 2010).

Los pacientes no alcanzaron puntuaciones similares a los controles en las dimensiones psicológicas evaluadas

Como planteó la hipótesis, los pacientes de ambos grupos tenían niveles más altos de ansiedad e impulsividad en comparación con los participantes de control, a lo largo de todas las evaluaciones. Nuestros hallazgos son coheren-

tes con los publicados por Kelly et al. (2018), aunque las dimensiones evaluadas no fueron del todo iguales. En su estudio, los pacientes en recuperación tardaron un promedio de 10 años en alcanzar niveles de calidad de vida similares a los de la muestra de control. Dado que la calidad de vida no es lo mismo que la ansiedad o la impulsividad, podríamos pensar que estas puntuaciones más altas tienen varios orígenes: se ha demostrado que las puntuaciones altas en ansiedad o impulsividad son un factor de riesgo para el desarrollo de dependencia de sustancias en la adolescencia (Chow et al., 2018; Dyer, Heron, Hickman y Munafó, 2019; Stautz y Cooper, 2013), aunque también pueden resultar de los efectos neurotóxicos del alcohol (Beracochea et al., 2019; Mons y Beracochea, 2016). Por tanto, las diferencias en ansiedad e impulsividad con el grupo de control podrían deberse a una combinación de factores de personalidad, previos al desarrollo de la dependencia al alcohol y también podrían surgir de los efectos dañinos del alcohol.

Algo diferente sucedió con las puntuaciones en depresión y sentido de la vida para los abstinentes. La recuperación de estas variables parece relacionarse más con la duración de la abstinencia y la asistencia a grupos de ayuda mutua (Kelly et al., 2010a). Por tanto, la normalización de las puntuaciones en depresión o MiL para los abstinentes podría explicarse por su mayor asistencia a los grupos de ayuda mutua (Kelly et al., 2012; Kelly et al., 2010a).

El hecho de que fueran necesarios varios años de abstinencia para lograr niveles normalizados respecto de la depresión o para impulsar el sentido en la vida, concuerda con las opiniones que tienen los pacientes que asisten a grupos de ayuda mutua (FACOMA, 2016). Otros modelos que exploran la recuperación de las dimensiones biopsicosociales también coinciden con la necesidad de que transcurran varios años para lograr cambios de personalidad que permitirían la adaptación a un nuevo estilo de vida (Chapman, 1991; Freyer-Rose, 1991; Gorski, 1990).

¿Se puede establecer una secuencia de recuperación psicológica en la dependencia grave al alcohol?

Si pensamos en el grupo de abstinentes como un modelo de recuperación de dependencia grave, donde se ha eliminado el impacto de la recaída, nuestros resultados permitirían plantear una hipótesis respecto de una secuencia de algunas variables psicológicas representadas en la Figura 2. Los cambios conductuales (enfrentamiento de evitación) iniciados de manera significativa en los momentos iniciales del tratamiento son aquellos que permitirían un entorno seguro, indispensable para evitar recaídas y seguir introduciendo nuevos hábitos saludables.

Posiblemente, la percepción de la autoeficacia en la evitación de recaídas podría facilitar la gestión de emociones como la ansiedad, la depresión y el control del comportamiento impulsivo. Dado que muchas de estas dimensiones están estrechamente relacionadas con los factores de

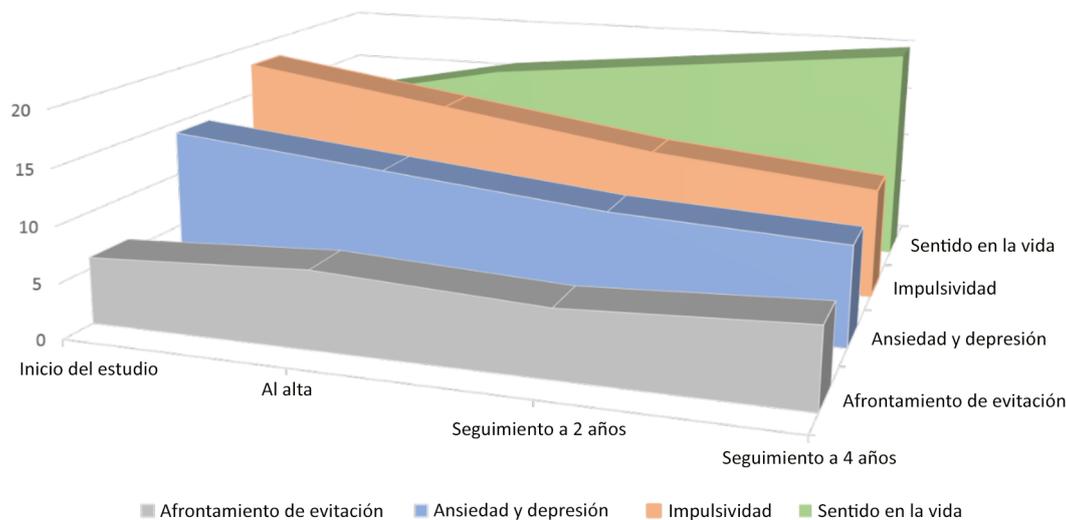


Figura 2. Etapas de recuperación psicológica a lo largo del estudio: conductual-emocional-sentido en la vida.

Nota. Una representación visual de la secuencia de recuperación psicológica en cada momento de la evaluación (eje X): inicio del estudio, al alta del tratamiento, y seguimientos a 2 y 4 años. El eje Y representaría cambios teóricos a lo largo de estos períodos en varias dimensiones psicológicas (eje Z) (sentido en la vida, impulsividad, ansiedad y depresión y afrontamiento por evitación).

personalidad y con una larga lista de hábitos aprendidos, sería plausible suponer que tardaría meses o incluso años para que los pacientes mejoren sus puntuaciones en estas dimensiones. Con el tiempo, los individuos serían capaces de cambiar su motivación para mantener la abstinencia, de modo que las motivaciones externas (preocuparse por las consecuencias en la salud física y psicológica relacionadas con el consumo de alcohol, así como los ámbitos laboral y familiar) son reemplazadas por motivaciones internas (coherencia, sentido en la vida, sentido de pertenencia a los grupos de ayuda mutua). Esta hipótesis es coherente con los enfoques motivacionales basados en el mantenimiento de los cambios conductuales (Kwasnicka, Dombrowski, White y Sniehotta, 2016).

Empíricamente, sí se han realizado estudios científicos rigurosos sobre cómo exactamente los grupos de ayuda mutua, como AA o FACOMA, benefician la recuperación. Estos estudios sugieren que las principales formas en que AA es útil para la remisión y la recuperación es facilitando cambios en las redes sociales de los asistentes y aumentando la autoeficacia de la abstinencia, el afrontamiento y manteniendo la motivación de la abstinencia (Kelly et al., 2010a; Kelly et al., 2010b). La evidencia también sugiere que estos amplios beneficios pueden depender de la gravedad de la dependencia (Kelly et al., 2012) y también del género (Kelly y Hoepfner, 2013), por lo que para las personas con adicciones más graves, además de facilitar importantes cambios en sus redes sociales, AA también puede ayudar a la recuperación reduciendo el afecto negativo y aumentando las prácticas espirituales. También es posible que MiL pueda ser una variable determinante, incluso desde los momentos iniciales del tratamiento, al favorecer la

abstinencia al aumentar las estrategias de evitación y disminuir los niveles de depresión.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, es posible que nuestros resultados no sean aplicables a una dependencia leve, ni a individuos que no buscan tratamiento, ya que este estudio incluyó pacientes con dependencia grave al alcohol que buscan tratamiento. Otra limitación podría representarse por el hecho de que un porcentaje importante de pacientes asistió a grupos de terapia de ayuda mutua. Esto podría dar lugar a diferencias entre sujetos en varias dimensiones psicológicas y aspectos de la recuperación. De hecho, ya se había abordado esta cuestión (Rubio et al., 2017) y se encontró que los pacientes que asisten a grupos de autoayuda FACOMA, además de los tratamientos psicoterapéuticos, mejoraron en síntomas afectivos y sentido de la vida, acumulando más meses de abstinencia.

Todos los pacientes contaban con apoyo familiar, siendo uno de los requisitos para entrar al estudio, por lo que ignoramos si el curso de las variables estudiadas hubiera sido el mismo en condiciones de apoyo distintas. La abstinencia se registró en base a informes autoinformados, por lo que no se pudo asegurar una ausencia total de consumo que los pacientes podrían haber ocultado; aunque también es cierto que los autoinformes suelen tener una buena correlación con las cantidades reales de consumo. Dado el considerable número de pacientes que no pudo completar estas medidas, podríamos plantear la hipótesis de que los cambios observados en este estudio corresponderían al grupo con mejores resultados. Aunque esta es una posibilidad, al menos disponemos de una secuencia de recuperación en un grupo de pacientes, aunque menos vulnerables a la recaída.

Por último, una limitación adicional podría estar constituida por el hecho de que no disponemos del estado civil ni la situación laboral de los sujetos de control. Si bien este tipo de información sociodemográfica podría ser útil respecto a su posible impacto sobre varias variables psicológicas, no fueron la principal preocupación de los objetivos de este estudio y la investigación adicional sobre este tema debería tener en cuenta estas variables.

Implicaciones de este estudio: dado que las dimensiones psicológicas de impulsividad y ansiedad estudiadas en este trabajo no se estabilizaron hasta los 2+2 años de abstinencia, creemos importante subrayar la necesidad de seguimientos por parte de los equipos de atención primaria, para impulsar la revisión de pacientes en recuperación.

Pensamos que sería importante recomendar o insistir en la conveniencia de asistir a grupos de ayuda mutua como estrategia de utilidad para mejorar los estados emocionales relacionados con la ansiedad, la depresión y la impulsividad, y lo que es más importante, para engendrar o potenciar valores como el sentido en la vida (Kelly y Yeterian, 2013; Rubio et al., 2018). Desde nuestro punto de vista, la recuperación en pacientes graves comenzaría con un componente conductual (cambios en el estilo de vida), seguido de uno emocional (ansiedad y depresión) y un paso final basado en el propósito de vida y la espiritualidad.

Reconocimientos

La contribución de GR al estudio recibió apoyo del Instituto de Salud Carlos III (número de beca: FIS15-00463). Además, las aportaciones de RJB y RE contó con el apoyo de la Universidad Camilo José Cela (número de beca: 2018-02).

Nuestro agradecimiento a la Federación de Asociaciones de Alcohólicos y Familiares de la Comunidad de Madrid, FACOMA-Red C.A.P.A.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto con entidades públicas o privadas.

Referencias

American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association. doi:10.1007/978-3-642-28753-4_1094.

Amodeo, M., Kurtz, N. y Cutter, H. S. (1992). Abstinence, reasons for not drinking, and life satisfaction. *The International Journal of the Addictions*, 27, 707-716. doi:10.3109/10826089209068762.

Ando, B., Must, A., Kurgys, E., Szkaliczki, A., Drotos, G., Rozsa, S., ... Almos, P. Z. (2012). Personality traits and

coping compensate for disadvantageous decision-making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol and Alcoholism*, 47, 18-24. doi:10.1093/alcalc/agn144.

Beracochea, D., Mons, N. y David, V. (2019). Targeting the glucocorticoid receptors during alcohol withdrawal to reduce protracted neurocognitive disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 580. doi: 10.3389/fpsy.2019.00580.

Blonigen, D. M., Timko, C., Finney, J. W., Moos, B. S. y Moos, R.H. (2011). Alcoholics Anonymous attendance, decreases in impulsivity and drinking and psychosocial outcomes over 16 years: Moderated-mediation from a developmental perspective. *Addiction*, 106, 2167-77. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03522.x.

Blonigen, D. M., Timko, C., Moos, B. S. y Moos, R. H. (2009). Treatment, Alcoholics Anonymous, and 16-year changes in impulsivity and legal problems among men and women with alcohol use disorders. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70, 714-725. doi:10.15288/jsad.2009.70.714.

Brown, S. A., Irwin, M. y Schuckit, M. A. (1991). Changes in anxiety among abstinent male alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 52, 55-61. doi:10.15288/jsa.1991.52.55.

Brown, S. A., Vik, P. W., Patterson, T. L., Grant, I. y Schuckit, M. A. (1995). Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. *Journal of Studies on Alcohol*, 56, 538-545. doi:10.15288/jsa.1995.56.538.

Chapman, R. (1991). Middle recovery: An introspective journey. *Addiction & Recovery, Sept-October*, 8-12.

Chow, P. I., Portnow, S., Zhang, D., Salemink, E., Wiers, R. W. y Teachman, B. A. (2018). Comorbid interpretation and expectancy bias in social anxiety and alcohol use. *Anxiety, Stress and Coping*, 31, 669-685. doi:10.1080/10615806.2018.1521958.

Courtney, K. E., Arellano, R., Barkley-Levenson, E., Galvan, A., Poldrack, R. A., Mackillop, J., Jentsch, J. D. y Ray, L. A. (2012). The relationship between measures of impulsivity and alcohol misuse: An integrative structural equation modeling approach. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36, 923-931. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01635.x.

Crews, F. T. (2008). Alcohol-related neurodegeneration and recovery: Mechanisms from animal models. *Alcohol Research & Health*, 31, 377-388. doi:10.1093/alcalc/agn079.

Crews, F. T., Buckley, T., Dodd, P. R., Ende, G., Foley, N., Harper, C., ... Sullivan, E. V. (2005). Alcoholic neurobiology: Changes in dependence and recovery. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1504-1513. doi:10.1097/01.alc.0000175013.50644.61.

Crews, F. T. y Nixon, K. (2009). Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 115-127. doi:10.1093/alcalc/agn079.

Dyer, M. L., Heron, J., Hickman, M. y Munafò, M.R. (2019). Alcohol use in late adolescence and early adulthood:

- The role of generalized anxiety disorder and drinking to cope motives. *Drug and Alcohol Dependence*, 204, 107480. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.04.044.
- Federación de Alcohólicos de la Comunidad de Madrid. (2016). *Ayúdate-Ayúdanos. Programa para pacientes y familiares de personas con problemas por el alcohol u otras drogas*. Madrid: Ediciones Mapa. ISBN 978-84-608-9611-1.
- Freyer-Rose, K. (1991). Late recovery: A process of integration. *Addiction & Recovery*, Nov-December, 20-23.
- García González, R. y Alonso Suárez, M. (2002). Evaluación en programas de prevención de recaída: Adaptación española del inventario de habilidades de afrontamiento (cbi) de litman en dependientes del alcohol. *Adicciones*, 14, 455-463. doi:10.1080/02791072.2002.10399968.
- Ghorbani, F., Khosravani V., Bastan, F. S. y Ardakani, R. J. (2017). The alexithymia, emotion regulation, emotion regulation difficulties, positive and negative affects, and suicidal risk in alcohol-dependent outpatients. *Psychiatry Research*, 252, 223-230. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.005.
- Góngora, V. y Castro Solano, A. (2011). Validación del cuestionario de significado de la vida mlq en población adulta y adolescente argentina. *Interamerican Journal of Psychology*, 45, 395-404.
- Gorski, T. T. (1990). The cenaps model of relapse prevention: Basic principles and procedures. *Journal of Psychoactive Drugs*, 22, 125-133. doi:10.1080/02791072.1990.10472538.
- Hamilton, M. (1959). The assesment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296. doi:10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x.
- de Hooge, I. E., Zeelenberg, M. y Breugelmans, S. M. (2010). Restore and protect motivations following shame. *Cognition and Emotion*, 24, 111-127. doi:10.1080/02699930802584466.
- IBM Corporation (2013). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0*. Armonk, New York: IBM Corporation.
- Kelly, J. F. y Yeterian, J. (2013). Mutual-help groups for alcohol and other substance use disorders. En McCrad, B. S. y Epstein, E. E. (Eds.). *Addictions: A comprehensive guidebook* (p. 500-525). New York: Oxford University Press.
- Kelly, J. F., Greene, M. C. y Bergman, B. G. (2018). Beyond abstinence: Changes in indices of quality of life with time in recovery in a nationally representative sample of u.s. Adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42, 770-780. doi:10.1111/acer.13604.
- Kelly, J. F., Hoepfner, B., Stout, R. L. y Pagano, M. (2012). Determining the relative importance of the mechanisms of behavior change within alcoholics anonymous: A multiple mediator analysis. *Addiction*, 107, 289-99. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03593.x.
- Kelly, J. F. y Hoepfner, B. B. (2013). Does alcoholics anonymous work differently for men and women? A moderated multiple-mediation analysis in a large clinical sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 130, 186-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.11.005.
- Kelly, J. F., Stout, R. L., Magill, M., Tonigan, J. S. y Pagano, M. E. (2010a). Mechanisms of behavior change in alcoholics anonymous: Does alcoholics anonymous lead to better alcohol use outcomes by reducing depression symptoms? *Addiction*, 105, 626-636. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02820.x.
- Kelly, J. F., Stout, R. L., Tonigan, J. S., Magill, M. y Pagano, M. E. (2010b). Negative affect, relapse, and alcoholics anonymous (aa): does aa work by reducing anger? *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71, 434-444. doi:10.15288/jsad.2010.71.434.
- Kwasnicka, D., Dombrowski S. U., White, M. y Sniehotta, F. (2016). Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: A systematic review of behaviour theories. *Health Psychology Review*, 10, 277-296. doi:10.1080/17437199.2016.1151372.
- Laudet, A. B., Becker, B., J. y White, W. L. (2009). Don't wanna go through that madness no more: Quality of life satisfaction as predictor of sustained remission from illicit drug misuse. *Substance Use & Misuse*, 44, 227-252. doi:10.1080/17437199.2016.1151372.
- Laudet, A. B. y White, W. L. (2008). Recovery capital as prospective predictor of sustained recovery, life satisfaction, and stress among former poly-substance users. *Substance Use and Misuse*, 43, 27-54. doi:10.1080/10826080701681473.
- Litman, G. K., Stapleton, J., Oppenheim, A. N. y Peleg, B. M. (1983). An instrument for measuring coping behaviours in hospitalized alcoholics: Implications for relapse prevention treatment. *British Journal of Addiction*, 78, 269-276. doi:10.1111/j.1360-0443.1983.tb02511.x.
- Marlatt, G. A. (1990). Cue exposure and relapse prevention in the treatment of addictive behaviors. *Addictive Behaviors*, 15, 395-399. doi:10.1016/0306-4603(90)90048-3.
- Marlatt, G. A. y Gordon, J. (1985). *Relapse prevention. Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: The Guilford Press.
- Marlatt, G. A. y Witkiewitz, K. (2005). Relapse prevention for alcohol and drug problems. En: Marlatt, A., Donovan, D. M (Eds), *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors* (2nd Ed), 1-44.
- Mons, N. y Beracochea, D. (2016). Behavioral neuroadaptation to alcohol: From glucocorticoids to histone acetylation. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 16. doi:10.3389/fpsy.2016.00165.
- Oquendo, M., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V. y Mann, J. (2001). Spanish adaptation of

- the Barratt impulsiveness scale (BIS-11). *European Journal of Psychiatry*, 15, 147-55.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768-774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1.
- Rubio, G., Marín, M., Arias, F., López-Trabada, J. R., Iribarren, M. Alfonso, S.,... de Fonseca, F. R. (2018). Inclusion of alcoholic associations into a public treatment programme for alcoholism improves outcomes during the treatment and continuing care period: A 6-year experience. *Alcohol and Alcoholism*, 32, 1681-1687. doi:10.1093/alcalc/agx078.
- Rubio, G., Urosa, B. y Santo Domingo, J. (1998). Validación de la escala de intensidad de la dependencia al alcohol. *Psiquiatría Biológica*, (Supl 1), 44-47.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2011). *SAMHSA announces a working definition of "recovery" from mental disorders and substance use disorders*. Recuperado de <https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/pep12-recdef.pdf>.
- Sobell, L. C., Sobell M.B., Leo, G. I. y Cancilla, A. (1988). Reliability of a timeline method: Assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. *British Journal of Addiction*, 83, 393-402. doi:10.1111/j.1360-0443.1988.tb00485.x.
- Stautz, K. y Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 33, 574-592. doi:10.1016/j.cpr.2013.03.003.
- Steger, M. F., Frazier, P., Kaler, M. y Oishi, S. (2006). The meaning in life questionnaire: Assessing the presence of and search for meaning in life. *Journal of Counseling Psychology*, 53, 80-93. doi:10.1037/0022-0167.53.1.80.
- Stockwell, T., Murphy, D. y Hodgson, R. (1983). The severity of alcohol dependence questionnaire: Its use, reliability and validity. *British Journal of Addiction*, 78, 145-155. doi:10.1111/j.1360-0443.1983.tb05502.x.
- Tonigan, J. S., McCallion, E. A., Frohe, T. y Pearson, M. R. (2017). Lifetime alcoholics anonymous attendance as a predictor of spiritual gains in the relapse replication and extension project (RREP). *Psychology of Addictive Behaviors*, 31, 54-60. doi:10.1037/adb0000235.
- Ugochukwu, C., Bagot, K. S., Delaloye, S., Pi, S., Vien, L., Garvey, T.,... Ishak, W. W. (2013). The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence. *Harvard Review of Psychiatry*, 21, 1-17. doi:10.1097/hrp.0b013e31827fd8aa.
- Venner, K. L., Matzger, H., Forcehimes, A. A., Moos, R. H., Feldstein, S. W., Willenbring, M. L. y Weisner, C. (2006). Course of recovery from alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1079-1090. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00121.x.
- White, W. L. (2012). *Recovery/remission from substance use disorders: An analysis of reported outcomes in 415 scientific reports, 1868-2011 (Drug & Alcohol findings Review Analysis)*. Pittsburgh, PA: Philadelphia Department of Behavioral Health and Intellectual Disability Services and the Great Lakes Addiction Technology Transfer Center.
- Wilcox, C. E., Pearson, M. R. y Tonigan, J. S. (2015). Effects of long-term aa attendance and spirituality on the course of depressive symptoms in individuals with alcohol use disorder. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29, 382-391. doi:10.1037/adb0000053.
- Witkiewitz, K., Wilson, A. D., Pearson, M. R., Montes, K. S., Kirouac, M., Roos, C. R.,... Maisto, S. A. (2019). Profiles of recovery from alcohol use disorder at three years following treatment: Can the definition of recovery be extended to include high functioning heavy drinkers? *Addiction*, 114, 69-80. doi:10.1111/add.14403.
- Worley, M. J., Tate, S. R. y Brown, S. A. (2012). Mediation relations between 12-step attendance, depression and substance use in patients with comorbid substance dependence and major depression. *Addiction*, 107, 1974-1983. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03943.x.

El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española

Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence and fatty acid amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population

FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS*, JOSÉ RAMÓN DÁVILA PÍRIZ**, ALBA PARRA GONZÁLEZ*, SERGIO SÁNCHEZ ROMERO***, EVA SÁNCHEZ-MORLA*, ISRAEL AMPUERO SÁNCHEZ****, JOSÉ ANTONIO RAMOS ATANCE*****.

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

** Instituto de Enseñanza Secundaria (IES) Alfonso X El Sabio (Toledo).

*** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid.

**** Colegio Camino Real. Torrejón de Ardoz. Madrid.

***** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

El sistema cannabinoide se ha asociado con varios trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y las adicciones. Diversos estudios han observado que algunos polimorfismos del receptor cannabinoide tipo 2 (*CNR2*), del receptor cannabinoide tipo 1 (*CNR1*) y del gen de la enzima amido hidrolasa de ácidos grasos (*FAAH*) pueden ser factores de riesgo de estos trastornos. Hemos analizado diversos polimorfismos del sistema cannabinoide en pacientes diagnosticados de esquizofrenia sin trastorno por uso de sustancias (n = 379), esquizofrenia con trastorno por uso de cannabis (n = 124), dependientes de cannabis sin psicosis asociada (n = 71) y un grupo de control (316) procedentes de diversos hospitales y centros de asistencia sanitaria españoles. Hemos encontrado una asociación entre los polimorfismos rs35761398 y rs12744386 del *CNR2* con la presencia de esquizofrenia y trastorno por uso de cannabis comórbido y una pérdida de heterocigosidad en el polimorfismo rs324420 del gen *FAAH* con la dependencia de cannabis en población española. Los polimorfismos rs35761398 y rs12744386 en *CNR2* son factores de riesgo para esquizofrenia en sujetos dependientes de cannabis. La pérdida de heterocigosidad en el polimorfismo rs324420 en el gen *FAAH* es un factor de riesgo para la dependencia de cannabis.

Palabras clave: Trastorno por uso de cannabis; esquizofrenia; polimorfismos; gen del receptor cannabinoide tipo 2; gen del receptor cannabinoide tipo 1; gen de la enzima amido hidrolasa de ácidos grasos.

Abstract

The endocannabinoid system has been associated with various psychiatric disorders, such as schizophrenia or addictive disorders. Recent studies have found that some polymorphisms in the cannabinoid receptor type 2 (*CNR2*), cannabinoid receptor type 1 (*CNR1*) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes could play an important role as risk factors in the etiology of these diseases. We analysed different cannabinoid gene polymorphisms from non-substance using patients diagnosed with schizophrenia (n = 379), schizophrenic patients with cannabis use disorders (n = 124), cannabis users who did not have psychoses (n = 71), and 316 controls from various Spanish hospitals and health centres. We found a statistical association between polymorphisms rs35761398 and rs12744386 in the *CNR2* gene and comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence, as well as an association between loss of heterozygosity (overdominance) for polymorphism rs324420 in the *FAAH* gene and cannabis dependence in a Spanish population sample. The rs35761398 and rs12744386 polymorphisms in the *CNR2* gene are genetic risk factors for schizophrenia in cannabis-dependent subjects. Loss of heterozygosity for polymorphism rs324420 in the *FAAH* gene is a genetic risk factor for cannabis dependence in this population.

Keywords: Cannabis use disorder; schizophrenia; polymorphisms; cannabinoid receptor type 2 gene; cannabinoid receptor type 1 gene; fatty acid amide hydrolase gene.

Recibido: Junio 2020; Aceptado: Diciembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Francisco Arias Horcajadas. Psychiatry Department, Hospital Doce de Octubre, Avda Córdoba s/n, 28041 Madrid.

E-mail: farias1012@gmail.com

La esquizofrenia es un trastorno mental grave con una prevalencia mundial entre 0,5% y 1,0% y tiene un enorme impacto social y económico (Andreasen, 1995; Dong et al., 2019). Diferentes estudios epidemiológicos han sugerido que el cannabis podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia (Marconi, Di Forti, Lewis, Murray y Vassos, 2016). Además, los conocidos efectos psicotrópicos de los cannabinoides y la distribución de los receptores cannabinoides en el cerebro sugieren que el sistema endocannabinoide puede estar involucrado en la esquizofrenia (Fakhoury, 2017; Minichino et al., 2019) y en los trastornos adictivos (Manzanares et al., 2018; Van Hell et al., 2012). Un estudio identificó una asociación entre el consumo temprano de cannabis, un menor grosor cortical y un alto riesgo poligénico de psicosis en adolescentes. Este hallazgo implica procesos que subyacen a la maduración cortical en la mediación de la relación entre el consumo de cannabis y la propensión a la esquizofrenia (French et al., 2015), lo que indica que el cannabis podría desempeñar un papel en el desarrollo de la psicosis mediante la alteración de los circuitos neuronales en sujetos con vulnerabilidad genética (Aas et al., 2017; Fonseca-Pedrero, Lucas-Molina, Pérez-Albéniz, Inchausti y Ortuño-Sierra, 2019; French et al., 2015; García-Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019; Parkar et al., 2011).

Los genes *CNR1*, *CNR2* y *FAAH* codifican algunas de las proteínas asociadas con el sistema endocannabinoide. Los receptores CB1 se localizan principalmente en el sistema nervioso central y son abundantes en los ganglios basales, hipocampo, cerebelo y áreas corticales (Herkenham et al., 1991). Los receptores CB2 se encontraron inicialmente en el sistema inmunológico (Galiègue et al., 1995); sin embargo, también se ha demostrado su presencia en neuronas y células gliales de múltiples áreas cerebrales (corteza cerebral, hipocampo, amígdala, estriado, tálamo, cerebelo, etc.) (Gong et al., 2006; Onaivi et al., 2006). La enzima amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es responsable de la hidrólisis de la anandamida, un ligando endógeno de este sistema (Deutsch, Ueda y Yamamoto, 2002).

Algunos estudios han sugerido una asociación entre el gen *CNR1* (que codifica el receptor CB1) y la incidencia de esquizofrenia (Chavarría-Siles et al., 2008; Leroy et al., 2001; Martínez-Gras et al., 2006; Ujike et al., 2002) y trastornos por uso de sustancias, como el trastorno por consumo de cannabis (Gerra et al., 2018; Hartman et al., 2009). Sin embargo, la evidencia sigue siendo heterogénea y controvertida para ambos resultados. Gouvêa et al. (2017) analizaron sistemáticamente todos los ensayos existentes sobre las variantes genéticas del *CNR1* y esquizofrenia y destacaron la alta heterogeneidad de los resultados. Un polimorfismo que consta de nueve alelos que contienen secuencias repetidas de (AAT)₇₋₁₅ se ha utilizado en estudios de asociación sobre el gen *CNR1* y enfermedades mentales y abu-

so de sustancias en poblaciones diferentes, con resultados contradictorios (Ballon et al., 2006; Chavarría-Siles et al., 2008; Comings et al., 1997; Martínez-Gras et al., 2006; Tsai, Wang y Hong, 2000; Ujike et al., 2002).

En los últimos años, el receptor CB2 ha sido el foco de atención debido a su función como modulador de la neuroinflamación (Javed, Azimullah, Haque y Ojha, 2016; Kong, Li, Tuma y Ganea, 2014; Malfitano, Basu, Maresz, Bifulco y Dittel, 2014), los procesos de memoria (García-Gutiérrez et al., 2013), y el procesamiento de recompensas, y por su papel en la drogadicción y psicosis (Onaivi, Ishiguro, Gu y Liu, 2012; Xi et al., 2011). Se halló que la frecuencia del alelo CC de rs35761398 (variante R63), el alelo C de rs12744386, el haplotipo del alelo CC de rs35761398 y el alelo C de rs12744386 (CC/C) estaba aumentada de manera significativa en una muestra de japoneses con esquizofrenia en comparación con sujetos de control (Ishiguro et al., 2010). Se observó una respuesta significativamente menor a los ligandos CB2 en células cultivadas transfectadas con el alelo CC de rs35761398 en comparación con aquellas transfectadas con el alelo TT, y se encontraron niveles de proteína y ARNm del receptor CB2 significativamente más bajos en el cerebro humano con genotipos C/C y C/T de rs12744386 en comparación con los genotipos T/T (Ishiguro et al., 2010).

Por otro lado, un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) común rs324420 (C385A) en el gen *FAAH* humano se ha relacionado con el abuso de sustancias, por ejemplo, cannabis (Tyndale, Payne, Gerber y Sipe, 2007), cocaína (Patel et al., 2018) y metanfetamina (Zhang, Liu, Deng, Ma y Liu, 2020).

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación genética entre el haplotipo (AAT)₇₋₁₅ del gen *CNR1*, el polimorfismo rs324420 del *FAAH*, los polimorfismos rs35761398 y rs12744386 del gen *CNR2*, y la esquizofrenia y la dependencia de cannabis en una muestra de sujetos españoles.

Métodos

Participantes

En este estudio, se analizaron 379 pacientes con esquizofrenia, 124 pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de cannabis (CUD) (grupo dual), 71 sujetos con CUD sin psicosis (grupo de cannabis) y 316 controles que no estaban relacionados entre sí. Los diagnósticos se realizaron mediante entrevista clínica conforme al DSM-IV-TR. Los pacientes (ambulatorios y hospitalizados) fueron reclutados en diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha. Los consumidores de cannabis sin psicosis fueron reclutados de centros de adicciones o asociaciones de usuarios en la Comunidad de Madrid. Los criterios de inclusión fueron: edad mínima de 18 años, origen étnico español y caucásico, y firma del con-

sentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: ser o tener familiares de primer grado de otro origen étnico, de países distintos de España, presencia de trastornos mentales distintos a los del objeto de estudio, dependencia de drogas distintas del cannabis o tabaco, patología cerebral orgánica comórbida u otra condición médica grave y negarse a participar o firmar el consentimiento informado. Se excluyeron a los pacientes con un diagnóstico de dependencia de drogas distinta del cannabis o el tabaco, aunque se incluyeron si eran usuarios de drogas pero sin dependencia.

La población de control consistió en 316 voluntarios individuales que no estaban relacionados entre sí y fueron reclutados de la población española. Eran personal sanitario y administrativo de los centros de salud atendidos por los pacientes y acompañantes de los pacientes. Todos participaron en una entrevista clínica para excluir otras patologías psiquiátricas.

Instrumentos de evaluación

Mediante entrevista clínica se obtuvieron variables sociodemográficas, antecedentes personales y familiares y datos relacionados con el consumo de sustancias. Además, en esa primera entrevista se evaluó la sintomatología psicótica mediante la Escala de síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS).

Escala PANSS (Escala de síndrome positivo y negativo). La Escala de síndrome positivo y negativo, desarrollada por Kay, Fiszbein y Opler (1987), cuya versión en español fue creada por Peralta y Cuesta (1994), es una de las herramientas más utilizadas para evaluar los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Es una escala administrada por médicos que se completa durante una entrevista semiestructurada de aproximadamente 45 minutos de duración. En su versión original, la PANSS consta de 30 ítems agrupados en tres

factores: síndrome positivo (7 ítems), síndrome negativo (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems). En este estudio, además de utilizar la puntuación total de la PANSS, también se utilizaron las tres subescalas (psicopatología positiva, negativa y general).

Procedimiento del estudio

Pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en diferentes centros de salud mental (Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid), Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Hospital Universitario de Guadalajara, Clínica Nuestra Señora de La Paz (Madrid)), que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y estaban dispuestos a participar en nuestro estudio, fueron reclutados prospectivamente y firmaron un consentimiento informado. Se reclutaron sujetos con dependencia de cannabis de diferentes centros de tratamiento de drogodependencias de la Comunidad de Madrid (Majadahonda, Alcorcón, Arganzuela, Vallecas, Latina).

Un total de 27 sujetos fueron excluidos ya sea porque se negaron a participar en el estudio o firmar el consentimiento informado.

Extracción de ADN y genotipado

Se obtuvo ADN de leucocitos presentes en muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA, utilizando el Método Sambrook y el kit DNeasy Blood y Tissue (Qiagen).

Después de la extracción de ADN de sangre periférica, se analizaron los diferentes polimorfismos mediante métodos basados en PCR. La genotipificación del polimorfismo rs324420 en el gen *FAAH* se realizó mediante el método SSCP (polimorfismo de conformación de cadena simple) (GeneGel Excel 12.5/24 Kit, GE Healthcare) (ver la Tabla 1 para las secuencias de los cebadores). La genotipifica-

Tabla 1. Cebadores y técnicas utilizadas para el análisis de muestras.

Gen	Polimorfismo	Cebador 5' 3'	Técnicas
CNR1	(AAT) _n	A: 5' GCTGCTTCTGTTAACCTGC 3' B: 5' ATTCCCACCTATGAGTGAGAAC 3'	Análisis de fragmentos por electroforesis capilar ABI Prism 310 Genetic Analyzer - Applied Biosystems)
CNR2	rs35761398	A: 5' AAGACCACACTGGCCAGGAAG 3' B: 5' CACTCTTCTGGCCTGCTAAG 3'	Discriminación alélica con sondas TaqMan en un termociclador iCycler (Bio-Rad)
FAAH	rs324420	A: 5' GGCCAGCCTCCTTTTATCTTATG 3' B: 5'GACGATGGAGGCTGGCGA 3'	SSCP (Kit GeneGel Excel 12.5 / 24, GE Healthcare)

Nota. Polimorfismo de Conformación de Cadena Simple (SSCP).

ción del polimorfismo (AAT)₇₋₁₅ 3'UTR se realizó utilizando una técnica de análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar (ABI Prism 310 Genetic Analyzer - Applied Biosystems) (ver la Tabla 1 para las secuencias de los cebadores). Se utilizó el estándar GeneScan-500 LIZ como marcador de tamaño (Applied Biosystems). Los resultados

se analizaron con el software GeneMapper 4.0. La genotipificación de los polimorfismos rs35761398 y rs12744386 en el gen *CNR2* se realizó usando discriminación alélica con sondas TaqMan en un termociclador iCycler (Bio-Rad) (ver la Tabla 1 para las secuencias de sonda TaqMan y de los cebadores).

Cuestiones éticas

La participación en el estudio fue voluntaria y todos los participantes dieron su consentimiento por escrito para participar. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid).

Análisis estadístico

La distribución de genotipos se comparó con el valor predecible del equilibrio de Hardy-Weinberg. Los grupos de control y de casos cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg respecto de las frecuencias de alelos y genotipo para los polimorfismos estudiados (Tabla 2).

Tabla 2. Equilibrio de Hardy-Weinberg.

GEN	Polimorfismo	Sexo	χ^2	Valor p
CNR1	(AAT) _n	Mujeres	,5389	,7638
		Hombres	3,2414	,1978
CNR2	rs35761398	Mujeres	,0467	,9769
		Hombres	,1874	,9106
FAAH	rs324420	Mujeres	1,5451	,4183
		Hombres	,1229	,9404

Nota. Dos grados de libertad excepto rs6323 y rs1799836 en el hombre (hemici-gosidad), calculado para 1 grado de libertad.

Los nueve alelos que contienen secuencias repetidas de (AAT)₇₋₁₅ se distribuyeron de acuerdo con el manuscrito de Comings et al. (1997) en un grupo de alelos cortos con menos de 11 repeticiones de tripletes AAT (genotipo <5) y otro grupo de alelos largos >11 repeticiones (genotipo >5). Así, los pacientes y controles se subdividieron en tres grupos por genotipo: individuos con <5/<5,>5/> 5 y <5/>5. Estos datos se utilizaron como variables cualitativas. La hipótesis de una asociación entre genotipos y grupos se probó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson y donde los tamaños de las células eran iguales o

menores a 5 mediante la prueba exacta de Fisher. Se aplicó la corrección de Bonferroni.

Se utilizó una prueba de valor *p* bilateral y los valores *p* <,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se llevó a cabo utilizando el software en línea OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health).

Resultados

Las tablas 3 y 4 resumen los datos sociodemográficos y clínicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variantes polimórficas estudiadas en el análisis poblacional en función de variables como sexo o edad al inicio del consumo de cannabis o síntomas psicóticos.

CNR1

Respecto del polimorfismo (AAT)₇₋₁₅ 3'UTR en el gen *CNR1*, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con esquizofrenia, grupos dual y cannabis y la población de control al analizar las frecuencias de alelos y genotipos (Tabla 5).

FAAH

En cuanto al polimorfismo rs324420 en el gen *FAAH*, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre la población de control y ambos sujetos con esquizofrenia y esquizofrenia comórbida y dependencia de cannabis al comparar las frecuencias de alelos y genotipos (Tabla 5). Asumiendo un modelo de sobredominancia, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con dependencia de cannabis y el grupo de control (Tabla 6).

CNR2

En cuanto al análisis del polimorfismo rs35761398 en el gen *CNR2*, al comparar el grupo dual con los grupos

Tabla 3. Descripción general de la muestra.

	Controles N = 316	Esquizofrenia N = 379	Esquizofrenia + dependencia de cannabis N = 124	Dependencia de cannabis N = 71
Hombre (%)	42,72	60,16	87,90	70,42
Edad media en el momento de la prueba (p25 -p75)	31 (28 - 37)	37 (31 - 50)	29 (26 - 36)	28 (25 - 34)
Edad media al diagnóstico (p25-p75)		25 (20 - 32)	25 (20 - 28)	23 (19 - 30)
Edad media del primer consumo de cannabis (p25-p75)			16 (15 - 18)	16 (15 - 17)
Puntuación PANSS: media (IC del 95 %)				
Escala Positiva		22,6 (20,7-24,5)	21,5 (18,8-24,1)	
Escala Negativa		23,8 (22,0-25,6)	20,1 (17,0-23,2)	
Escala Global		36,3 (34,2-38,3)	33,5 (31,0-35,9)	

Nota. PANSS: Escala de síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia. P = percentil. IC = intervalo de confianza. Predominio masculino en esquizofrenia + dependencia de cannabis vs. esquizofrenia ($\chi^2 = 32,53$, $p <,001$, OR: 4,81, IC: 95%: 2,70-8,58). 4,81, IC: 95%: 2,70-8,58).

Tabla 4. Porcentajes de consumo de drogas entre grupos.

	Esquizofrenia y dependencia de cannabis N = 124	Dependencia de cannabis N = 71	Esquizofrenia N = 379	Controles N = 316
Cannabis (cigarrillo/día): media; mediana	7,5; 6	6; 6	0	0
Tabaco (%)	92,1	64,3	48,4	36,8
Alcohol (%)	48,0	21,4	-	-
Cocaína (%)	32,7	10,7	-	-
Opioides (%)	9,3	0,0	-	-
Anfetaminas (%)	1,3	0,0	-	-
Otros (%)	12,0	0,0	-	-

Nota. Porcentaje de consumo de alcohol, cocaína, opioides, anfetaminas u otras drogas sin criterios de dependencia. En el subgrupo de esquizofrenia + dependencia de cannabis, el 52% de los sujetos solo consumía tabaco y cannabis.

Tabla 5. Distribución de frecuencias de genotipos y alelos entre subgrupos.

Polimorfismo (gen)	Genotipo/Alelo	Controles N (%)	Esquizofrenia N (%)	Esquizofrenia + dependencia de cannabis N (%)	Dependencia de cannabis N (%)	
(AAT)n (CNR1)	Genotipo	LL	171 (54,11)	190 (50,13)	58 (46,77)	33 (57,89)
		LS	116 (36,71)	145 (38,26)	52 (41,94)	20 (35,09)
		SS	29 (9,18)	44 (11,61)	14 (11,29)	4 (7,02)
	Alelo	L	458 (72,47)	525 (69,26)	168 (67,74)	86 (75,44)
S		174 (27,53)	233 (30,74)	80 (32,26)	28 (24,56)	
rs35761398 (CNR2)	Genotipo	CC/CC	101 (31,96)	116 (30,61)	24 (19,35)	21 (29,58)
		CC/TT	152 (48,10)	181 (47,76)	70 (56,45)	34 (47,89)
		TT/TT	63 (19,94)	82 (21,64)	30 (24,19)	16 (22,54)
	Alelo	CC	354 (56,01)	413 (54,49)	118 (47,58)	76 (53,52)
TT		278 (43,99)	345 (45,51)	130 (52,42)	66 (46,48)	
rs324420 (FAAH)	Genotipo	CC	202 (63,92)	254 (67,02)	90 (72,58)	53 (75,71)
		CA	104 (32,91)	107 (28,23)	31 (25,00)	11 (15,71)
		AA	10 (3,16)	18 (4,75)	3 (2,42)	6 (8,57)
	Alelo	C	508 (80,38)	615 (81,13)	211 (85,08)	117 (83,57)
A		124 (19,62)	143 (18,87)	37 (14,92)	23 (16,43)	

Nota. L = alelo largo. S = alelo corto.

Tabla 6. Resultados de asociación para el contraste de frecuencia entre el grupo con dependencia de cannabis y controles/esquizofrenia + grupos de dependencia de cannabis.

	Polimorfismo	Procedimiento de ajuste de modelo	χ^2	D.F.	Valor p	OR (IC 95%)	
Esquizofrenia + dependencia de cannabis	rs35761398 (CNR2)	Codominancia	2,0365	2	,3612		
		Alelos	,9904	1	,3196	1,23 [.82; 1,86]	
		Dominante	2,0075	1	,1565	1,63 [.83; 3,23]	
	rs324420 (FAAH)	Codominante	5,4918	2	,0642		
		Alelos	,1559	1	,6930	,89 [.51; 1,57]	
		Heterocigosis	2,2743	1	,1315	,56 [.26; 1,20]	
Dependencia de cannabis	(AAT)n (CNR1)	Codominante	,3618	2	,8345		
		Alelos	,3177	1	,5730	,88 [.56; 1,38]	
	Controles	rs35761398 (CNR2)	Codominante	,4757	2	,7883	
			Alelos	,4793	1	,4887	1,14 [.79; 1,64]
		rs324420 (FAAH)	Codominante	1,9360	2	,0042	2,74 [1,45; 5,31]
			Alelos	,7574	1	,3842	,81 [.49; 1,31]
		Heterocigosis	8,1024	1	,0044	2,63 [1,33; 5,22]	

El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española

Tabla 7. Resultados de asociación para el contraste de frecuencia en rs35761398 entre el grupo dual y los grupos de control/esquizofrenia.

Gen	Polimorfismo	Modelo	Grupos	χ^2	Valor p	OR (IC 95%)	
CNR2	rs35761398	Dominante (CC/TT+TT/TT)	Dual	Controles	6,9595	,0083	1,96 [1,18; 3,24]
				Esquizofrenia	5,8892	,0152	1,84 [1,12; 3,02]

Tabla 8. Análisis de asociación entre genes CNR2 y FAAH.

Genotipo rs35761398 - rs324420	Controles (a) N (%)	Esquizofrenia + dependencia de cannabis (b) N (%)	Ratio (%a /% b)	χ^2	Valor p	OR (IC 95%)
CC/CC - CC	51 (16,14)	16 (12,90)	,7995	,7224	,3953	,77 [,42; 1,41]
CC/CC - portador A	50 (15,82)	8 (6,45)	,4077	6,8337	,0089 (1)	,37 [,17; ,80]
Portador TT - CC	151 (47,78)	74 (59,68)	1,2489	5,0407	,0248	1,62 [1,06; 2,46]
Portador TT - Portador A	64 (20,25)	26 (20,97)	1,0353	,0279	,8672	1,04 [,63; 1,74]
				9,031	,0289 (*)	

Nota. (1) La corrección de Bonferroni implica que los valores significativos son aquellos con valores p por debajo de ,0125. (*) $\chi^2/2 = 9,031$; GL= 3 ; p = ,0289.

de esquizofrenia y de control, se encontraron desviaciones estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas (Tabla 7). Suponiendo un modelo dominante para el alelo menos frecuente (TT), las diferencias en la presencia de TT eran estadísticamente significativas al comparar el grupo dual con los controles. Tanto en los consumidores de cannabis como en los controles, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de alelos y genotipos entre los polimorfismos rs35761398 y rs12744386. Hubo una interacción entre el polimorfismo rs35761398 en el gen CNR2 y el polimorfismo rs324420 en el gen FAAH (Tabla 8).

La literatura sobre el polimorfismo rs35761398 sitúa su origen en el desequilibrio de ligamiento dentro de este gen. La implicación de ligamiento funcional de estos polimorfismos en la acción del receptor y las descripciones de haplotipos infrecuentes en otras poblaciones fueron la razón para genotipar este segundo polimorfismo en el gen CNR2, con el fin de determinar si esos haplotipos estaban presentes en la muestra de este estudio. Fueron genotipados tanto en el grupo de control como en los pacientes con diagnóstico dual. Hubo un vínculo del 100% de haplotipos entre los polimorfismos rs12744386 y rs35761398 en la población estudiada, con la presencia de los siguientes haplotipos: C - CC y T - TT. Haplotipos alternativos, es decir, T - CC y C - TT, no fueron encontrados en la población incluida en este estudio.

Discusión

Diferentes estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia (Marconi et al., 2016). Sin embargo, solo una pequeña proporción de consumidores de cannabis desarrollan psicosis, que puede explicarse en

parte por factores genéticos. La evidencia convergente de estudios en animales y humanos sugiere que el sistema endocannabinoide (ECS) está involucrado en la fisiopatología de la psicosis (Fakhoury, 2017; Minichino et al., 2019; Rodríguez-Muñoz, Sánchez-Blázquez, Callado, Meana y Garzón-Niño, 2017). Por tanto, los genes candidatos lógicos que podrían influir en la probabilidad de desarrollar psicosis incluyen CNR1, CNR2 y FAAH.

CNR1

No encontramos evidencia de asociación entre el microsatélite CNR1 y la esquizofrenia, lo que es coherente con los hallazgos de otros estudios (Ballon et al., 2006; Dawson, 1995; Seifert, Ossege, Emrich, Schneider y Stuhmann, 2007; Tsai et al., 2000). Se ha encontrado una asociación entre el subtipo hebefrénico de esquizofrenia y el polimorfismo de repetición AAT en una población japonesa y en un estudio de asociación basado en familias en una población costarricense (Chavarría-Siles et al., 2008; Ujike et al., 2002). Nuestra muestra de sujetos con esquizofrenia incluyó principalmente a pacientes de tipo paranoide (datos no mostrados), ya que la esquizofrenia hebefrénica es muy infrecuente en la población española. Los estudios de Ujike y Chavarría-Siles no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de genotipo o de alelos entre los sujetos con esquizofrenia paranoide y los controles.

Aunque no se ha hallado una asociación entre la esquizofrenia y otros polimorfismos diferentes de CNR1 (Leroy et al., 2001; Zammit et al., 2007), otro grupo español (Martínez-Gras et al., 2006) encontró diferencias significativas para este polimorfismo entre 113 pacientes y 111 controles sanos. El alelo 4 fue más frecuente en los controles, lo que sugiere un efecto protector contra el desarrollo de la esquizofrenia. La muestra era más heterogénea e incluyó el abuso de sustancias comórbido en el grupo de personas con

esquizofrenia, lo que podría explicar las discrepancias con nuestros hallazgos. Además, la frecuencia del alelo repetido (AAT)12 se incrementó en sujetos con esquizofrenia con dependencia de cocaína en una población afro-caribeña (Ballon et al., 2006).

Aunque no encontramos una asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia, muchos otros datos sugieren que los receptores CB1 podrían jugar un papel clave en su patogénesis, o que podría estar relacionado con algunos de los fenotipos relacionados con esta enfermedad. En este sentido, se ha descrito una asociación entre algunos de los polimorfismos del gen *CNRI* y los efectos psicomiméticos del cannabis en una población sana (Krebs, Morvan, Jay, Gaillard y Kebir, 2014), la función cognitiva de los primeros episodios psicóticos (Rojnic et al., 2019) y la respuesta farmacogenética en la psicosis (Hamdani et al., 2008). Además, se han descrito cambios en la expresión génica de *CNRI* (Tao et al., 2020) y en la metilación del ADN del gen *CRNI* en la esquizofrenia (D'Addario et al., 2017), así como la disponibilidad reducida de los receptores CB1 en diferentes áreas del cerebro en los primeros episodios psicóticos (Borgan et al., 2019).

Comings et al. (1997) encontraron que este polimorfismo tuvo una asociación significativa con varios tipos diferentes de drogodependencia y uso de drogas intravenosas. De acuerdo con nuestros hallazgos, otros autores no encontraron una asociación entre el polimorfismo AAT y el abuso de sustancias (Covault, Gelernter y Kranzler, 2001; Heller, Schneider, Seifert, Cimander y Stuhmann, 2001; Li et al., 2000). La comparación de distribuciones de alelos entre diferentes grupos étnicos mostró una marcada variación genética entre poblaciones (Comings et al., 1997; Li et al., 2000; Ujike et al., 2002). Es importante señalar que, en nuestra muestra, todos los pacientes eran caucásicos.

FAAH

Al comparar pacientes con esquizofrenia con o sin trastorno por consumo de cannabis con los controles, no se encontraron diferencias significativas con respecto a las frecuencias alélicas o la distribución del genotipo del gen *FAAH*. Esto es coherente con los hallazgos de Morita et al. (2005) en relación con una población japonesa, y los resultados recientemente publicados de Hindocha et al. (2020), que tampoco encontraron una asociación significativa entre el genotipo rs324420 y las experiencias psicóticas en los consumidores de cannabis. Bioque et al. (2019) analizaron los genotipos de 321 pacientes con un primer episodio de psicosis. Se analizaron un total de 15 *SNP* de *CNRI*, *CNR2* y *FAAH*, pero solo encontraron significación estadística en el caso del polimorfismo rs2295633 del gen *FAAH*. Los portadores homocigotos del alelo T que eran consumidores de cannabis tenían una mayor probabilidad de presentar un episodio psicótico que los consumidores de cannabis sin este genotipo. No se halló suficiente significación esta-

dística con respecto al polimorfismo rs324420. Watts et al. (2020) encontraron recientemente que niveles más bajos de *FAAH* se asociaron con síntomas psicóticos más graves. Estos resultados fueron independientes de la exposición al cannabis.

Encontramos una asociación entre el polimorfismo rs324420 en el gen *FAAH* y la dependencia de cannabis. La presencia de un menor número de heterocigotos en el polimorfismo rs324420 en el gen *FAAH* se asoció con la dependencia de cannabis, que nos lleva a hipotetizar que, de acuerdo con un modelo de sobredominancia, el genotipo heterocigótico confiere cierta protección contra esta dependencia. Por tanto, la heterocigosidad podría ser un equilibrio entre las demandas de flexibilidad y estabilidad en las vías neuronales implicadas. Al igual que en nuestra investigación, otros autores han encontrado una asociación entre los homocigotos AA o CC de este polimorfismo y los trastornos por uso de sustancias (Flanagan, Gerber, Cadet, Beutler y Sipe, 2006; Sipe et al., 2002), y diferentes manifestaciones clínicas en consumidores de cannabis (Haughey, Marshall, Schacht, Louis y Hutchison, 2008; Schacht, Selling y Hutchison, 2009).

El *FAAH* es el regulador crítico de los niveles endógenos de anandamida (Fezza, De Simone, Amadio y Maccarrone, 2008). El polimorfismo rs324420 del gen *FAAH* predice una sustitución de prolina en la posición 129 de la proteína por un residuo de treonina (P129T), lo que da como resultado una proteína que es más susceptible a la degradación proteolítica (Sipe, Chiang, Gerber, Beutler y Cravatt, 2002). Por tanto, el *FAAH 385A* se asocia con una menor actividad enzimática. Los ratones knockout de *FAAH* han mostrado alterada la tolerancia y la dependencia de cannabis (Falenski et al., 2010), lo que sugiere que la actividad *FAAH* alterada puede modificar la señalización endocannabinoide en las áreas de control de recompensa y contribuir a la vulnerabilidad adictiva (Van Hell et al., 2012).

La literatura anterior sobre la relación entre el polimorfismo rs324420 y los patrones de uso de drogas parece ser extremadamente heterogénea y compleja (Hindocha et al., 2019; Melroy-Greif, Wilhelmsen y Ehlers, 2016; Tyndale et al., 2007). Se han identificado niveles más bajos de *FAAH* en sanos portadores A de rs324420 (Boileau et al., 2015). Se ha encontrado una reducida unión de *FAAH* en el cerebro en usuarios de cannabis en comparación con los controles. Además, una menor unión se ha asociado con la abstinencia, la impulsividad y el aumento de los niveles en sangre de cannabinoides (Boileau et al., 2016). En la muestra de usuarios de cannabis del estudio de Hindocha et al. (2019), los portadores A mostraron mayor sesgo hacia estímulos apetitivos, en comparación con los portadores CC. Hariri et al. (2009) encontraron que había una asociación en portadores de *FAAH 385a* con posible aumento de la señalización endocannabinoide, y que había aumento de la reactividad del cuerpo estriado ventral relacionada con la

recompensa y mayor impulsividad en comparación con los homocigotos C385. Por el contrario, Filbey, Schacht, Myers, Chavez y Hutchison (2010) identificaron mayor activación en las áreas de recompensa en portadores del alelo C en una muestra de consumidores habituales de marihuana.

Nuestros hallazgos han de interpretarse con precaución debido a la similitud de los niveles de significación para los modelos codominantes y de sobredominancia y por los reducidos números de la población de estudio (solo pocos casos presentaron el genotipo AA y los subgrupos de control de dependencia de cannabis eran pequeños).

CNR2

Diferentes estudios han demostrado que los receptores CB2 están presentes en las células progenitoras neurales, neuronas y células gliales. Además, la función del receptor CB2 no solo se ha relacionado con trastornos neurológicos que involucran neuroinflamación, sino también con trastornos neuropsiquiátricos como adicción a las drogas, psicosis, depresión y trastornos alimentarios (Onaivi et al., 2012).

No obstante, observamos una asociación entre los polimorfismos rs35761398 y rs12744386 en *CNR2* y comorbilidad de esquizofrenia y dependencia de cannabis. Encontramos que el genotipo de alto funcionamiento de *CNR2* se asoció con la esquizofrenia, pero solo en sujetos con dependencia de cannabis. Probamos varios modelos de herencia y descubrimos que la asociación estadística mejoraba cuando se asumía un modelo dominante para el alelo TT. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en una población caucásica. La etnia debe tenerse en cuenta al interpretar nuestros resultados porque las distribuciones alélicas diferenciales se han descrito en la literatura científica previa sobre otros grupos étnicos. Por ejemplo, se ha informado una asociación entre la esquizofrenia y el haplotipo de función baja en una muestra de población japonesa (Ishiguro et al., 2010) y otros polimorfismos de *CNR2* diferentes en muestras chinas (Tong et al., 2013), mientras que no se encontró asociación en muestras coreanas (Bae et al., 2014).

Banaszkiewicz, Biala y Kruk-Slomka (2020) realizaron una revisión sobre síntomas similares a la esquizofrenia inducidos a través de la modulación del receptor CB2 en modelos animales, lo que sugiere una función clave en la esquizofrenia. Se observaron conductas relacionadas con la esquizofrenia en ratones a los cuales se eliminaron los receptores CB2 (Ortega-Alvaro, Aracil-Fernández, García-Gutiérrez, Navarrete y Manzanares, 2011). Se sugiere que una falta de los receptores CB2 podría afectar el desarrollo neuronal, lo que induce alteraciones relevantes en varias áreas cerebrales, según los hallazgos que apoyan un papel proneurogénico del receptor CB2 en el control de procesos fundamentales de las células neuronales (Galve-Roperh, Aguado, Palazuelos y Guzman, 2008). Estos resultados parecen contrarios a nuestros datos, ya que re-

lacionan la psicosis con una función más baja de los receptores CB2. Nuestros datos apoyarían una explicación alternativa: que la actividad excesiva de estos receptores podría facilitar este fenotipo psicótico. Por tanto, el consumo de cannabis podría interrumpir la diferenciación neuronal durante la adolescencia y provocar psicosis en sujetos vulnerables a través de un mecanismo que involucra CB2.

Por otro lado, los procesos inflamatorios e inmunológicos que interfieren con el desarrollo cerebral se discuten como una causa de esquizofrenia, y el receptor CB2 es un componente principal de estos procesos (Sahu et al., 2019). Las células gliales están implicadas en la patogénesis de la esquizofrenia y el receptor CB2 es relevante (De Almeida y Martins-de-Souza, 2018). Ha sido hipotetizado que un mayor número de células microgliales activadas en pacientes con esquizofrenia contribuyen a la patogénesis de la enfermedad (Juckel et al., 2011).

Además, en la enfermedad de Alzheimer, los receptores CB2 se expresan de forma abundante y selectiva en astrocitos y microglia asociados a la placa neurítica, respectivamente (Benito et al., 2003), y es probable que la activación de los receptores CB2 expresados por las células inmunitarias reduzca su respuesta antiviral, por tanto favoreciendo la entrada al SNC de monocitos infectados con el virus de inmunodeficiencia en simios (Benito et al., 2005).

Por tanto, la sobreactivación del receptor CB2 podría ser un factor de vulnerabilidad para la psicosis, y el consumo de cannabis podría provocar la psicosis en estos sujetos vulnerables. Se ha descubierto que el THC inhibe la respuesta quimiotáctica de la microglía mediante la activación del receptor CB2 (Cabral, Raborn, Griffin, Dennis y Marciano-Cabral, 2008). Además, el consumo de cannabis en el contexto de genotipos de receptores de cannabinoide específicos puede contribuir a anomalías de la sustancia blanca, lo que a su vez podría aumentar el riesgo de esquizofrenia (Ho, Wassink, Ziebell y Andreasen, 2011). Alteraciones de la sustancia blanca son relevantes en la esquizofrenia, y el consumo de cannabis durante la adolescencia tiene efectos específicos en estas anomalías (Peters, Blaas y de Haan, 2010).

Además, la expresión de las transcripciones del gen *CNR2* en animales tratados con drogas de abuso aumenta en comparación con los controles (Ishiguro et al., 2007). Por tanto, el consumo de cannabis podría modificar la transcripción de *CNR2* y, en sujetos con receptores CB2 altamente activados, podría contribuir a los síntomas psicóticos a través de un mecanismo desconocido. También se ha informado de que la remisión clínica de la esquizofrenia se acompaña de disminuciones significativas en los niveles de mRNA de *CNR2* en las células mononucleares de sangre periférica (De Marchi et al., 2003).

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con la naturaleza de los estudios de asociación y, por tanto, nuestros resultados deben interpretarse con cierta cautela.

La fuerza de nuestros resultados está limitada por el pequeño tamaño muestral, particularmente en el grupo con dependencia de cannabis. Sería preferible replicar nuestros estudios genéticos en muestras independientes, ya que esto podría aclarar el posible papel de las variantes de los genes *CNR1*, *CNR2* y *FAAH*. En segundo lugar, no puede descartarse la posibilidad de que un resultado ocurra por azar, a pesar de haber aplicado la corrección de Bonferroni. Por tanto, estos resultados deben confirmarse entre una población más grande. Asimismo, hubiera sido útil administrar la escala PANNS a los controles y en particular a los sujetos TCC, con el fin de descartar síntomas clínicos psicóticos. No se realizaron análisis de orina para detectar drogas en el grupo de control, por lo que es posible que algunos sujetos estuvieran consumiendo cannabis. Las pruebas de drogas se realizaron en el grupo de sujetos con esquizofrenia que no consumían cannabis.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro estudio ha identificado un importante factor protector genético frente a la psicosis asociada al cannabis en la población española, que merece mayor atención en futuras investigaciones. Esa investigación también debe examinar si las características fenotípicas específicas, como el perfil de los síntomas, la edad de inicio y la respuesta al tratamiento, están asociadas con el polimorfismo *CNR2*. No hay disponibles ningunos informes anteriores de estos polimorfismos en la psicosis asociada a los cannabinoides. La mutación detectada por este polimorfismo resulta en un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, por lo que se esperan consecuencias funcionales directas. Los sujetos con dependencia de cannabis con el genotipo TT exhibieron un riesgo significativamente mayor de psicosis. Estos hallazgos sugieren que la disfunción del sistema endocannabinoide debido a una mutación genética puede constituir un factor de riesgo para la psicosis asociada al cannabis.

Aparte de las variantes genéticas, también sería recomendable incluir variables epigenéticas en futuras investigaciones. Los cambios en la metilación del ADN en la región promotora de los genes *CNR1* en pacientes con esquizofrenia han sido descritos (D'Addario et al., 2017; Tao et al., 2020).

Por último, no encontramos una relación entre las variantes de *CNR1* y *FAAH* y la psicosis. En general, nuestros hallazgos sugieren que las variantes de *FAAH* se asocian con la dependencia de cannabis pero no con la esquizofrenia en pacientes españoles, lo que implicaría que las diferencias en la función endocannabinoide podrían tener un papel en la fisiopatología de esta enfermedad. La confirmación de nuestros hallazgos entre otras poblaciones y muestras independientes sería útil para el diseño de estrategias farmacológicas centradas en la profilaxis y el tratamiento de estos pacientes.

Reconocimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a: Margarita Agujetas, Dolores Baño, Angela Domenech, Rocío Molina, Enriqueta Ochoa, Ruth Olmos, Gerardo Pacheco, Estrella Salvador, José Luis Santos, Agustín Soto, Carmen Tosio y Diego Urgelés quienes ayudaron en la reclutación de los participantes del estudio, junto con Marta Marín y Tomasz Dukanovich que ayudaron con la traducción. El trabajo contó con el apoyo del Plan Nacional sobre Drogas Orden SAS/3031/2009, 26 de octubre.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés.

Referencias

- Andreasen, N. (1995). Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *The Lancet*, *346*, 477-481. doi:10.1016/S0140-6736(95)91325-4.
- Aas, M., Melle, I., Bettella, F., Djurovic, S., Le Hellard, S., Bjella, T.,... Tesli, M. (2017). Psychotic patients who used cannabis frequently before illness onset have higher genetic predisposition to schizophrenia than those who did not. *Psychological Medicine*, *48*, 43-49. doi:10.1017/S0033291717001209.
- Bae, J. S., Kim, J. Y., Park, B. L., Kim, J. H., Kim, B., Park, C. S.,... Woo, S. (2014). Genetic association analysis of *CNR1* and *CNR2* polymorphisms with schizophrenia in a Korean population. *Psychiatric Genetics*, *24*, 225-229. doi:10.1097/YPG.0000000000000047.
- Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M. C., Charles-Nicolas, A., Krebs, M. O. y Poirier, M. F. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*): Association with cocaine addiction in an African-Caribbean population. *Pharmacogenomics Journal*, *6*, 126-130. doi:10.1038/sj.tpj.6500352.
- Banaszkiewicz, I., Biala, G. y Kruk-Slomka, M. (2020). Contribution of CB2 receptors in schizophrenia-related symptoms in various animal models: Short review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *114*, 158-171. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.04.020
- Benito, C., Núñez, E., Tolón, R. M., Carrier, E. J., Rábano, A., Hillard, C. J. y Romero, J. (2003). Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *Journal of Neuroscience*, *23*, 11136-1114. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-35-11136.2003.
- Benito, C., Kim, W. K., Chavarría, I., Hillard, C. J., Mackie, K., Tolón, R. M.,... Romero, J. (2005). A glial endogenous cannabinoid system is upregulated in the brains of macaques with simian immunodeficiency virus-indu-

- ced encephalitis. *Journal of Neuroscience*, 23, 11136-11141. doi:10.1523/JNEUROSCI.3923-04.2005.
- Boique, M., Mas, S., Costanzo, M. C., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A.,... Balanzá-Martínez, V. (2019). Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, 29, 786-794. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.04.005.
- Boileau, I., Tyndale, R. F., Williams, B., Mansouri, E., Westwood, D. J., Le Foll, B.,... Tong, J. (2015). The fatty acid amide hydrolase C385A variant affects brain binding of the positron emission tomography tracer [¹¹C] CURB. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35, 1237-1240. doi:10.1038/jcbfm.2015.119.
- Boileau, I., Mansouri, E., Williams, B., Le Foll, B., Rusjan, P., Mizrahi, R.,... Tong, J. (2016). Fatty acid amide hydrolase binding in brain of cannabis users: Imaging with the novel radiotracer [¹¹C]CURB. *Biological Psychiatry*, 80, 691-701. doi:10.1016/j.biopsych.2016.04.012.
- Borgan, F., Laurikainen, H., Veronese, M., Marques, T. R., Haaparanta-Solin, M., Solin, O.,... Howes, O. (2019). In vivo availability of cannabinoid 1 receptor levels in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 76, 1074. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1427.
- Cabral, G. A., Raborn, E. S., Griffin, L., Dennis, J. y Marciano-Cabral, F. (2008). CB 2 receptors in the brain: Role in central immune function. *British Journal of Pharmacology*, 153, 240-251. doi:10.1038/sj.bjp.0707584.
- Chavarría-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A.,... Escamilla, M. A. (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 279-284. doi:10.1002/ajmg.b.30592.
- Comings, D. E., Muhleman, D., Gade, R., Johnson, P., Verde, R., Saucier, G. y MacMurray, J. (1997). Cannabinoid receptor gene (CNR1): Association with IV drug use. *Molecular Psychiatry*, 2, 161-168. doi:10.1038/sj.mp.4000247.
- Covault, J., Gelernter, J. y Kranzler, H. (2001). Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Molecular Psychiatry*, 6, 501-502. doi:10.1038/sj.mp.4000925.
- D'Addario, C., Micale, V., Di Bartolomeo, M., Stark, T., Pucci, M., Sulcova, A.,... Dell'Osso, B. (2017). A preliminary study of endocannabinoid system regulation in psychosis: Distinct alterations of CNR1 promoter DNA methylation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 188, 132-140. doi:10.1016/j.schres.2017.01.022.
- Dawson, E. (1995). Identification of a highly polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: Use in linkage and association studies of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 15, 37. doi:10.1016/0920-9964(95)95120-x.
- De Almeida, V. y Martins-de-Souza, D. (2018). Cannabinoids and glial cells: Possible mechanism to understand schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268, 727-737. doi:10.1007/s00406-018-0874-6.
- De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F. y Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid signaling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids in Health and Disease*, 2, 5. doi:10.1186/1476-511X-2-1.
- Deutsch, D. G., Ueda, N. y Yamamoto, S. (2002). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66, 201-210. doi:10.1054/plef.2001.0358.
- Dong, M., Lu, L., Zhang, L., Zhang, Y. S., Ng, C. H., Ungvari, G. S.,... Xiang, Y. T. (2019). Quality of life in schizophrenia: A meta-analysis of comparative studies. *Psychiatric Quarterly*, 90, 519-532. doi:10.1007/s11126-019-09633-4.
- Fakhoury, M. (2017). Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia. *Molecular Neurobiology*, 54, 768-778. doi:10.1007/s12035-016-9697-5.
- Falenski, K. W., Thorpe, A. J., Schlosburg, J. E., Cravatt, B. F., Abdullah, R. A., Smith, T. H.,... Sim-Selley, L. J. (2010). FAAH/Mice display differential tolerance, dependence, and cannabinoid receptor adaptation after δ 9-tetrahydrocannabinol and anandamide administration. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1775-1787. doi:10.1038/npp.2010.44.
- Fezza, F., De Simone, C., Amadio, D. y Maccarrone, M. (2008). Fatty acid amide hydrolase: A gate-keeper of the endocannabinoid system. *Sub-Cellular Biochemistry*, 49, 101-132. doi:10.1007/978-1-4020-8831-5_4.
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S. y Hutchison, K. E. (2010). Individual and additive effects of the CNR1 and FAAH genes on brain response to marijuana cues. *Neuropsychopharmacology*, 35, 967-975. doi:10.1038/npp.2009.200.
- Flanagan, J. M., Gerber, A. L., Cadet, J. L., Beutler, E. y Sipe, J. C. (2006). The fatty acid amide hydrolase 385 A/A (P129T) variant: Haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Human Genetics*, 120, 581-588. doi:10.1007/s00439-006-0250-x.
- Fonseca-Pedrero, E., Lucas-Molina, B., Pérez-Albéniz, A., Inchausti, F. y Ortuño-Sierra, J. (2019). Experiencias psicóticas atenuadas y consumo de cannabis en adolescentes de la población general. *Adicciones*, 32, 41. doi:10.20882/adicciones.1149.
- French, L., Gray, C., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Richer, L.,... Paus, T. (2015). Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia, and brain maturation

- in adolescence. *JAMA Psychiatry*, 72, 1002. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1131.
- Galiegue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussossoy, D., Carrière, D., Carayon, P.,... Casellas, P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232, 54-61. doi:10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.
- Galve-Roperh, I., Aguado, T., Palazuelos, J. y Guzman, M. (2008). Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Current Pharmaceutical Design*, 14, 2279-2288. doi:10.2174/138161208785740117.
- García-Álvarez, L., Gomar, J., García-Portilla, M. y Bobes, J. (2019). Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. *Adicciones*, 31, 89-94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- García-Gutiérrez, M. S., Ortega-Álvaro, A., Busquets-García, A., Pérez-Ortiz, J. M., Caltana, L., Ricatti, M. J.,... Manzanares, J. (2013). Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors. *Neuropharmacology*, 73, 388-396. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.034.
- Gerra, M. C., Jayanthi, S., Manfredini, M., Walther, D., Schroeder, J., Phillips, K. A.,... Donnini, C. (2018). Gene variants and educational attainment in cannabis use: Mediating role of DNA methylation. *Translational Psychiatry*, 8, 23. doi:10.1038/s41398-017-0087-1.
- Gong, J. P., Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Liu, Q. R., Tagliaferro, P. A., Brusco, A. y Uhl, G. R. (2006). Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research*, 1071, 10-23. doi:10.1016/j.brainres.2005.11.035.
- Gouvêa, E. S., Santos, A. F., Ota, V. K., Mrad, V., Gadelha, A., Bressan, R. A.,... Belangero, S. I. (2017). The role of the CNR1 gene in schizophrenia: A systematic review including unpublished data. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 39, 160-171. doi:10.1590/1516-4446-2016-1969.
- Hamdani, N., Tabeze, J. P., Ramoz, N., Ades, J., Hamon, M., Sarfati, Y.,... Gorwood, P. (2008). The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 34-40. doi:10.1016/j.euro-neuro.2007.05.005.
- Hariri, A. R., Gorka, A., Hyde, L. W., Kimak, M., Halder, I., Ducci, F.,... Manuck, S. B. (2009). Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat- and reward-related brain function. *Biological Psychiatry*, 66, 9-16. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.047.
- Hartman, C. A., Hopfer, C. J., Haberstick, B., Rhee, S. H., Crowley, T. J., Corley, R. P.,... Ehringer, M. A. (2009). The association between cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 104, 11-16. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.01.022.
- Haughey, H. M., Marshall, E., Schacht, J. P., Louis, A. y Hutchison, K. E. (2008). Marijuana withdrawal and craving: Influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction*, 103, 1678-1686. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02292.x.
- Heller, D., Schneider, U., Seifert, J., Cimander, K. F. y Sturmann, M. (2001). The cannabinoid receptor gene (CNR1) is not affected in German i.v. drug users. *Addiction Biology*, 6, 183-187. doi:10.1080/13556210020040271.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., De Costa, B. R. y Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11, 563-583. doi:10.1523/jneurosci.11-02-00563.1991.
- Hindocha, C., Freeman, T., Bloomfield, M., Bramon, E., Morgan, C. y Curran, H. V. (2019). P.147 Acute effects of cannabinoids on addiction endophenotypes are moderated by genes encoding the cannabinoid receptor 1 and FAAH enzyme. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S116-S117. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.09.196.
- Hindocha, C., Quattrone, D., Freeman, T. P., Murray, R. M., Mondelli, V., Breen, G.,... Di Forti, M. (2020). Do AKT1, COMT and FAAH influence reports of acute cannabis intoxication experiences in patients with first episode psychosis, controls and young adult cannabis users? *Translational Psychiatry*, 10, 143. doi:10.1038/s41398-020-0823-9.
- Ho, B. C., Wassink, T. H., Ziebell, S. y Andreasen, N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 128, 66-75. doi:10.1016/j.schres.2011.02.021.
- Ishiguro, H., Iwasaki, S., Teasensfitz, L., Higuchi, S., Horiuchi, Y., Saito, T.,... Onaivi, E. S. (2007). Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics Journal*, 7, 380-385. doi:10.1038/sj.tpj.6500431.
- Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Ishikawa, M., Koga, M., Imai, K., Suzuki, Y.,... Arinami, T. (2010). Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67, 974-982. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.024.
- Javed, H., Azimullah, S., Haque, M. E. y Ojha, S. K. (2016). Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and neuroinflammation associated dopaminergic neurodegeneration in rotenone model of parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 321. doi:10.3389/fnins.2016.00321.
- Juckel, G., Manitz, M. P., Brüne, M., Friebe, A., Heneka, M. T. y Wolf, R. J. (2011). Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia - a pilot study. *Schizophrenia Research*, 131, 96-100. doi:10.1016/j.schres.2011.06.018.

- Kay, S. R., Fiszbein, A. y Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.
- Kong, W., Li, H., Tuma, R. F. y Ganea, D. (2014). Selective CB2 receptor activation ameliorates EAE by reducing Th17 differentiation and immune cell accumulation in the CNS. *Cellular Immunology*, *287*, 1-17. doi:10.1016/j.cellimm.2013.11.002.
- Krebs, M. O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R. y Kebir, O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Molecular Psychiatry*, *19*, 402-403. doi:10.1038/mp.2013.188.
- Leroy, S., Griffon, N., Bourdel, M. C., Olié, J. P., Poirier, M. F. y Krebs, M. O. (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): Association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, *105*, 749-752. doi:10.1002/ajmg.10038.
- Li, T., Liu, X., Zhu, Z. H., Zhao, J., Hu, X., Ball, D. M.,... Collier, D. A. (2000). No association between (AAT)n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Molecular Psychiatry*, *5*, 128-130. doi:10.1038/sj.mp.4000670.
- Malfitano, A. M., Basu, S., Maresz, K., Bifulco, M. y Dittel, B. N. (2014). What we know and do not know about the cannabinoid receptor 2 (CB2). *Seminars in Immunology*, *26*, 369-379. doi:10.1016/j.smim.2014.04.002.
- Manzanares, J., Cabañero, D., Puente, N., García-Gutiérrez, M. S., Grandes, P. y Maldonado, R. (2018). Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*, *157*, 108-121. doi:10.1016/j.bcp.2018.09.013.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*, 1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Martínez-Gras, I., Hoenicke, J., Ponce, G., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. A., Pérez-Hernández, E., ... Rubio, G. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: Association with schizophrenia in a Spanish population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *256*, 437-441. doi:10.1007/s00406-006-0665-3.
- Melroy-Greif, W. E., Wilhelmsen, K. C. y Ehlers, C. L. (2016). Genetic variation in FAAH is associated with cannabis use disorders in a young adult sample of Mexican Americans. *Drug and Alcohol Dependence*, *166*, 249-253. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.06.021.
- Minichino, A., Senior, M., Brondino, N., Zhang, S. H., Godwlewska, B. R., Burnet, P. W. J.,... Lennox, B. R. (2019). Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *76*, 914-923. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0970.
- Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y., Uchida, N., Nomura, A., Ohtani, K.,... Kuroda, S. (2005). A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *376*, 182-187. doi:10.1016/j.neulet.2004.11.050.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J. P., Patel, S., Perchuk, A., Meozzi, P. A.,... Uhl, G. R. (2006). Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1074*, 514-536. doi:10.1196/annals.1369.052.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gu, S. y Liu, Q. R. (2012). CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: Beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. *Journal of Psychopharmacology*, *26*, 92-103. doi:10.1177/0269881111400652.
- Ortega-Alvaro, A., Aracil-Fernández, A., García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F. y Manzanares, J. (2011). Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1489-1504. doi:10.1038/npp.2011.34.
- Patel, M. M., Nielsen, D. A., Kosten, T. R., De La Garza, R., Newton, T. F. y Verrico, C. D. (2018). FAAH variant Pro129Thr modulates subjective effects produced by cocaine administration. *American Journal on Addictions*, *27*, 567-573. doi: 10.1111/ajad.12788.
- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *53*, 31-40.
- Peters, B. D., Blaas, J. y de Haan, L. (2010). Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: What have we learned? *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 993-1004. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.05.003.
- Parkar, S. R., Ramanathan, S., Nair, N., Batra, S. A., Adarkar, S. A., Kund, P.,... Moghe, S. H. (2011). Are the effects of cannabis dependence on glucose metabolism similar to schizophrenia? An FDG PET understanding. *Indian Journal of Psychiatry*, *53*, 13-20. doi:10.4103/0019-5545.75552.
- Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., Callado, L. F., Meana, J. J. y Garzón-Niño, J. (2017). Schizophrenia and depression, two poles of endocannabinoid system deregulation. *Translational Psychiatry*, *7*, 1291. doi:10.1038/s41398-017-0029-y.
- Rojnic, M., Bosnjak, D., Ganoci, L., Makaric, P., Kekin, I., Rossini, L.,... Bozina, N. (2019). Association of CNR1 genotypes with changes in neurocognitive performance after eighteen-month treatment in patients with first-episode psychosis. *European Psychiatry*, *61*, 88-96. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.07.004.
- Sahu, P., Mudgal, J., Arora, D., Kinra, M., Mallik, S. B., Rao, C. M.,... Nampoothiri, M. (2019). Cannabinoid

- receptor 2 activation mitigates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Psychopharmacology*, 236, 1829-1838. doi:10.1007/s00213-019-5166-y.
- Schacht, J. P., Selling, R. E. y Hutchison, K. E. (2009). Intermediate cannabis dependence phenotypes and the FAAH C385A variant: An exploratory analysis. *Psychopharmacology*, 203, 511-517. doi:10.1007/s00213-008-1397-z.
- Seifert, J., Ossege, S., Emrich, H. M., Schneider, U. y Sturhmann, M. (2007). No association of CNR1 gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 426, 29-33. doi:10.1016/j.neulet.2007.08.008.
- Sipe, J. C., Chiang, K., Gerber, A. L., Beutler, E. y Cravatt, B. F. (2002). A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 8394-8399. doi:10.1073/pnas.082235799.
- Tao, R., Li, C., Jaffe, A., Shin, J., Deep-Soboslay, A., Yamin, R.,... Hyde, T.M. (2020). Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 10, 158. doi:10.1038/s41398-020-0832-8.
- Tong, D., He, S., Wang, L., Jin, L., Si, P. y Cheng, X. (2013). Association of single-nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor 2 gene with schizophrenia in the Han Chinese population. *Journal of Molecular Neuroscience*, 51, 454-460. doi:10.1007/s12031-013-0062-0.
- Tsai, S. J., Wang, Y. C. y Hong, C. J. (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 10, 149-151. doi:10.1097/00041444-200010030-00008.
- Tyndale, R. F., Payne, J. I., Gerber, A. L. y Sipe, J. C. (2007). The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: Studies of drug use and dependence in caucasians. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 660-666. doi:10.1002/ajmg.b.30491.
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M.,... Kuroda, S. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 515-518. doi:10.1038/sj.mp.4001029.
- Xi, Z. X., Peng, X. Q., Li, X., Song, R., Zhang, H. Y., Liu, Q. R.,... Gardner, E. L. (2011). Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nature Neuroscience*, 14, 1160-1166. doi:10.1038/nn.2874.
- Van Hell, H. H., Jager, G., Bossong, M. G., Brouwer, A., Jansma, J. M., Zuurman, L.,... Ramsey, N. F. (2012). Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. *Psychopharmacology*, 219, 981-990. doi:10.1007/s00213-011-2428-8.
- Watts, J. J., Jacobson, M. R., Lalang, N., Boileau, I., Tyndale, R. F., Kiang, M.,... Mizrahi, R. (2020). Imaging brain fatty acid amide hydrolase in untreated patients with psychosis. *Biological Psychiatry*, 88, 727-735. doi:10.1016/j.biopsych.2020.03.003.
- Zammit, S., Spurlock, G., Williams, H., Norton, N., Williams, N., O'Donovan, M. C.,... Owen, M. J. (2007). Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: Interactions with tobacco and cannabis use. *British Journal of Psychiatry*, 191, 402-407. doi:10.1192/bjp.bp.107.036129.
- Zhang, W., Liu, H., Deng, X., Ma, Y. y Liu, Y. (2020). FAAH levels and its genetic polymorphism association with susceptibility to methamphetamine dependence. *Annals of Human Genetics*, 84, 259-270. doi:10.1111/ahg.12368.

Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos en tabaquismo

Impact of neuropsychological disorders on clinical aspects of smoking

RAQUEL MARTÍN RÍOS*, IGNACIO MARTÍN TAMAYO**, FRANCISCA LÓPEZ-TORRECILLAS*.

* Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología. Universidad de Granada.

** Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología. Universidad de Granada.

Resumen

Los estudios que examinan las asociaciones entre las medidas cognitivas y los aspectos clínicos del tabaquismo son limitados y, en general, se limitan a predecir perfiles de riesgo o recaídas. Sin embargo, es esencial comprender la influencia de varias medidas de la función ejecutiva en la adicción a la nicotina a fin de indagar factores asociados al mantenimiento del tabaquismo. En el presente estudio se examinó la capacidad de la memoria de trabajo y el descuento por retraso para predecir los años de tabaquismo. La muestra consistió en 180 fumadores que fueron evaluados en la línea de base con medidas de impulsividad cognitiva (Tarea de Descuento de Retraso) y memoria de trabajo [Prueba de Búsqueda y Atención Visual (VSAT) y Secuenciación de Números de Letras (WAIS III)] mientras que la medida de resultado fue los años de adicción. De acuerdo con las predicciones, la memoria de trabajo evaluada con la Prueba de Búsqueda y Atención Visual fue un factor estadísticamente significativo para predecir los años de adicción a la nicotina. Estos hallazgos sugieren que la memoria de trabajo es clínicamente relevante en la dependencia de la nicotina y plantea un patrón de funcionamiento ejecutivo asociado al tabaquismo.

Palabras clave: Fumar; comportamiento adictivo; memoria de trabajo; descuento por retraso.

Abstract

Studies examining associations between cognitive measures and clinical aspects of smoking are scarce and generally limited to predicting risk profiles or relapses. However, it is essential to understand the influence of several measures of executive function in nicotine addiction in order to investigate factors associated with smoking maintenance. This study examined the ability of working memory and delay discount to predict years of smoking. The sample consisted of 180 smokers who were assessed at baseline with measures of cognitive impulsivity (Delay Discounting Task) and working memory [Visual Search and Attention Test (VSAT) and Letter-Number Sequencing (WAIS III)] while the outcome measure was years of smoking. Consistent with predictions, working memory evaluated with Visual Search and Attention Test was a statistically significant factor in predicting years of nicotine addiction. These findings suggest that working memory is clinically relevant in nicotine dependence and proposes a pattern of executive functioning associated with smoking.

Keywords: Smoking; addictive behavior; working memory; delay discount.

Recibido: Julio 2020; Aceptado: Noviembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Raquel Martín Ríos. Facultad de Psicología, Universidad de Granada, Campus Universitario de Cartuja, s/n, 18071 Granada (España).
E-mail: rmartix@correo.ugr.es

La epidemia del tabaquismo ocupa un lugar preeminente entre las persistentes amenazas para la salud pública a nivel internacional (WHO, 2019). La nicotina se ha revelado como una de las sustancias psicoactivas más adictivas ya que un considerable porcentaje de consumidores se convierten en dependientes (Detandt, Bazan, Quertemont y Verbanck, 2017). Concretamente, los efectos reforzantes de la nicotina inducen la activación del sistema de recompensa cerebral que motiva la probabilidad de repetición del consumo (Carlson, Birkett y Redolar Ripoll, 2018). Por lo que, la adicción a la nicotina representa un trastorno semiológicamente caracterizado por un consumo compulsivo, una paulatina pérdida de control sobre el consumo y la aparición de un cuadro sindrómico característico adscrito a la interrupción del uso (Zarrindast y Khakpai, 2019). La consolidación de la dependencia es el resultado de la confluencia entre factores de vulnerabilidad previa y una determinada configuración de mecanismos neurológicos que impulsan cambios neuroadaptativos predominantes en los procesos adictivos (Corominas, Roncero, Bruguera y Casas, 2007). La elevada adictividad y toxicidad derivada del abuso crónico de nicotina modula mecanismos neuronales implicados en funciones cognitivas vitales como la memoria de trabajo, la atención y el control inhibitorio (Zlomuzica et al., 2018). La administración controlada de nicotina ha demostrado atenuar ciertos déficits atencionales, cognitivos y anímicos asociados a la esquizofrenia, déficit de atención/hiperactividad, alzhéimer, párkinson, depresión tardía y daño cognitivo leve (Gandelman et al., 2018; Heishman, Kleykamp y Singleton, 2010; Newhouse et al., 2012). No obstante, el consumo crónico repercute en la funcionalidad de la conectividad y en la coordinación cerebral comprometiendo procesos cognitivos subordinados a dichas estructuras (Durazzo, Meyerhoff y Nixon, 2010). Concretamente, alteraciones en memoria de trabajo, entendida como la capacidad para retener temporalmente información mientras se opera con ella (Wechsler, 1999), podrían favorecer el mantenimiento del consumo al predisponer a pensamientos rumiativos acerca de la droga (Kübler, Murphy y Garavan, 2005). Wagner et al. (2013) examinaron el perfil cognitivo de fumadores y no fumadores con el objetivo de comprobar si los fumadores exhibían déficits cognitivos asociados al consumo crónico. Evaluaron seis dominios: 1) memoria episódica [Prueba auditiva de aprendizaje verbal (AVLT; Helmstaedter, Lendt y Lux, 2001)], 2) atención visual [Trail Making Tests (TMT; Reitan, 1958)] y símbolo de dígitos [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)], 3) fluidez verbal (tarea de fluidez de letras S, A, B y N), 4) memoria de trabajo evaluada con Digit-span [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)] y secuencia de números (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg y Weinberger, 1997) 5) impulsividad [The Continuous Performance Test (CPT-IP;

Cornblatt, Risch, Faris, Friedman y Erlenmeyer-Kimling, 1988) y 6) interferencia con una tarea «Stroop» (Stroop, 1935). Los resultados reflejaron déficits significativos en atención visual (TMT y Dígitos WAIS) e impulsividad (CPT-IP) en fumadores (Wagner et al., 2013). Más recientemente, Hu et al. (2017) exploraron la relación entre tabaquismo y rendimiento cognitivo en memoria de trabajo entre fumadores y no fumadores evaluados con los subtests de información, aritmética y dígitos [Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Wechsler, 1999)] y en sintomatología ejecutiva [Dysexecutive Questionnaire (DEX; Bodenbun y Dopslaff, 2008)]. Los fumadores reportaron mayores puntuaciones en sintomatología disejecutiva y un menor rendimiento en los subtests de aritmética y dígitos (WAIS) con respecto a los no fumadores. Asimismo, se reflejó una correlación directa entre la memoria de trabajo (Dígitos) y la edad de inicio de fumar (Hu et al., 2018).

Por otro lado, la conducta impulsiva constituye un factor etiológico distinguido en el ámbito de la adicción a la nicotina (Billieux et al., 2010). Una de las dimensiones impulsivas comúnmente exploradas es el descuento demorado (De Wit, 2009) que se evalúa en tareas donde es necesario elegir entre una recompensa inmediata menor o a una recompensa mayor pero demorada (Verdejo-García, Alcázar-Córcoles y Albein-Urios, 2019). Un reciente meta-análisis examinó el rendimiento en diferentes dominios neuropsicológicos entre fumadores y no fumadores concluyendo que los fumadores presentaban mayores tasas en impulsividad cognitiva, lo que vincularon con una preferencia de los fumadores por devaluar recompensas a largo plazo en pos de recompensas inmediatas en tareas de descuento demorado (Conti, McLean, Tolomeo, Steele y Baldacchino, 2019). Además, las tareas de descuento demorado se han impuesto como fuertes predictores de las recaídas tanto en muestras de adultos (González-Roz, Secades-Villa, Pericot-Valverde, Weidberg y Alonso-Pérez, 2019; López-Torrecillas, Perales, Nieto-Ruiz y Verdejo-García, 2014; Reynolds, Richards, Horn y Karraker, 2004) como de adolescentes (Krishnan-Sarin et al., 2007; Sheffer et al., 2014). Sin embargo, hasta donde llega nuestro conocimiento, la investigación acerca de sus aportaciones predictivas en otros aspectos clínicos de tabaquismo es limitada. Asimismo, aunque el tabaquismo ha figurado como objeto de estudio en las últimas décadas, la mayoría de autores se han centrado en la detección de los factores previos que precipitan el inicio de consumo (Gustavson et al., 2017; Harakeh et al., 2012; Lydon, Wilson, Child y Geier, 2014), en las consecuencias adversas del consumo crónico (Billieux et al., 2010; Detandt et al., 2017; Lyvers, Carlopio, Bothma y Edwards, 2014; Sheffer et al., 2014; Valentine y Sofuoglu, 2018) así como en la exploración de variables que comprometen la abstinencia (González-Roz et al., 2019; Harvanko, Strickland, Slone, Shelton y Reynolds, 2019; Krishnan-Sarin et al., 2007; Luijten, Kleinjan y

Franken, 2016). Por lo que, en comparación con el interés suscitado por otras etapas vinculadas a la dependencia nicotínica, como la abstinencia o el inicio, persiste la escasez de estudios que exploren factores vinculados al uso reiterado del tabaco. Especialmente, investigaciones que reporten acerca de la influencia de variables neuropsicológicas que perpetúen la adicción a la nicotina. Además, se ha constatado que la respuesta terapéutica no es homogénea entre fumadores (Villalbi et al., 2019) en parte porque se desconocen los factores que motivan el uso del tabaco en diferentes colectivos (O'Dell y Torres, 2014). Por lo que, desde el punto de vista clínico y de salud pública, resulta primordial indagar en factores asociados al mantenimiento del tabaquismo que favorezcan el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos. Por esta razón, el objetivo de este estudio pretende aportar evidencia empírica sobre la asociación entre el rendimiento en tareas neuropsicológicas que evalúan memoria de trabajo e impulsividad y los años de adicción en una muestra de fumadores que han solicitado iniciar un tratamiento de deshabituación tabáquica. En base a la evidencia revisada que destaca el potencial rol de la memoria de trabajo en estimular pensamientos rumiantes acerca de la droga, presumimos que las variables que evalúan la memoria de trabajo predecirán en mayor medida los años de adicción.

Método

Participantes

La muestra estuvo compuesta por 180 consumidores de tabaco que demandaban tratamiento en el programa de deshabituación tabáquica del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad de Granada. Los participantes tenían una media de edad de 47,3 (DT=8,31) dentro de un rango de edad entre 27 y 69 años, de los cuáles 59% fueron mujeres. La puntuación media de la muestra en el test de Fagerström era de 4,49 (DT=2,32) y el consumo medio de 17,9 (DT=8,94) cigarrillos por día. Los criterios de inclusión fueron: 1) ser consumidor/a de tabaco (Fagerström >3); 2) ser mayor de 18 años; 3) poseer una relación laboral con la Universidad de Granada; 4) participar voluntariamente en el tratamiento ofertado por el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales; y 5) cumplir debidamente todos los cuestionarios, inventarios y tareas en la evaluación pretratamiento y seguimiento. Los criterios de exclusión fueron: presencia de un trastorno mental grave diagnosticado (trastorno bipolar y/o psicótico, etc.) o que requiera el uso medicamentos de forma regular (ansiolíticos, antidepresivo, etc.), así como dependencia concurrente de otras sustancias (cocaína, heroína, alcohol, etc.). Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y dieron su consentimiento para participar en el mismo. Previo a la evaluación se infor-

Tabla 1. Características demográficas de la muestra.

Categoría	Medida	Porcentaje	Media	SD	Rango
Variables sociodemográficas	Edad		47,3	8,31	27-69
	Años de escolarización		17,13	5,40	8-25
Carrera Profesional	Personal Administrativo	62,5%			
	Profesorado	19,5%			
	Investigadores	4%			
	Personal de servicio	14%			
Variables tabaco	Test de Dependencia a la Nicotina Fagerström		4,49	2,32	0-10
	Severa (TFDN >7)	22%			
	Moderada (TFDN <7)	78%			
Marca de cigarrillos	Rubio	83,5%			
	Negro	8,5%			
	Liar	8%			
	Años de adicción		28,43	9,84	4-57
Memoria Trabajo	Número de cigarrillos al día		17,9	8,94	2-60
	Nivel de nicotina en mg por cigarrillo		,99	,13	,60-1.8
	Intentos de abandono previo		1,27	1,35	0-12
	Letras y Números (WAIS III)		8,70	2,90	0-15
Descuento demorado	Prueba de búsqueda y atención visual (VSAT) (Estímulos)		227,17	59,01	18-383
	Prueba de búsqueda y atención visual (Errores)		7,34	11,31	0-95
	Tarea ¿Ahora o más Tarde?		,57	,22	0-1

Nota. N = 180.

mó a los participantes de la voluntariedad del programa, así como del carácter confidencial del tratamiento de los datos (artículo 7 de La Ley 41/2002) realizándose por tanto un consentimiento informado; respaldándonos durante todo el proceso de investigación en el marco legislativo que establece el Código Deontológico (sujeto a la última adaptación de la Ley 25/2009). Además, este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada.

Instrumentos

Todas las evaluaciones neuropsicológicas fueron realizadas por psicólogos debidamente formados.

- **Letras y Números** (*Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS III*; Wechsler, 1999, *Adaptación Española TEA Ediciones*). En esta prueba se lee al participante una secuencia combinada de letras y números; el participante debe reproducir esta secuencia enunciando primero los números, de menor a mayor, y después las letras, en orden alfabético. Se trata de una tarea en la que intervienen el mantenimiento y la manipulación de información de la memoria de trabajo. La prueba contiene seis elementos donde cada uno se compone de tres secuencias de igual amplitud. Se interrumpe la administración cuando el sujeto falla tres secuencias de un mismo elemento. El número total de aciertos constituye la variable de interés.
- **Prueba de búsqueda y atención visual** (VSAT; Trenerry, Crosson, Deboe y Leber, 1990). Es un test de búsqueda visual de un objetivo (una letra o símbolo de color) en una matriz destinado a explorar la atención sostenida entendida como la capacidad de activar e inhibir rápidamente respuestas motoras. En este caso, se utilizó la puntuación total de estímulos detectados como variable independiente.
- **Tarea de Descuento Demorado. Cuestionario ¿Ahora o más tarde?** (Delay Discounting Task, DDT; Kirby, Petry y Bickel, 1999). Se trata de un cuestionario de 27 preguntas de elección monetaria que solicita preferencias entre recompensas más pequeñas e inmediatas o recompensas mayores pero demoradas que varían según su valor y el tiempo de entrega. Se calculó el área bajo la curva (AUC) de acuerdo con la propuesta de Myerson, Green y Warusawitharana (2001). El AUC se calculó para el intervalo de magnitudes de recompensa incluidas en el cuestionario (pequeño-Euro 25-35; medio-Euro 50-60; y grande-Euro 75-85), de acuerdo con la fórmula $(x_2 - x_1) [(y_1 - y_2) / 2]$, donde x_1 y x_2 son sucesivos retrasos, y_1 e y_2 son los valores subjetivos asociados a estos retrasos (Myerson, Green y Warusawitharana, 2001). La variable predictiva fue el AUC, con valores de AUC más bajos que indican mayor impulsividad.

Patrón de consumo de tabaco

Entrevista semiestructurada para fumadores (López-Torrecillas, 1996): recopila información sociodemográfica, historia familiar, años de adicción, número de cigarrillos por día e historial de consumo, en la primera sesión del tratamiento. La codificación de la variable criterio «Años de adicción» se definió como el número de años desde la fecha de inicio del consumo hasta el inicio del tratamiento de deshabituación tabáquica.

Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina (TFDN) (Fagerstrom y Schneider, 1989) consta de 6 ítems que evalúan el grado de dependencia fisiológica. La puntuación máxima es de 10 puntos y se categoriza en dependencia leve (0-3 puntos), moderada (4-7 puntos) y grave (8-10 puntos).

Procedimiento

Realizamos un estudio cuasiexperimental, observacional y transversal con un muestreo no aleatorio e incidental, pues solicitaban de manera voluntaria acogerse al programa. Los participantes fueron evaluados de manera individual antes de empezar el tratamiento de deshabituación tabáquica (por lo que las medidas de este estudio corresponden a la evaluación basal), siendo los instrumentos del estudio parte de un protocolo mayor dirigido a la evaluación neuropsicológica dentro de una intervención de deshabituación tabáquica. La intervención de deshabituación tabáquica posterior constaba de tres fases: 1) Fase psicoeducativa (planificación de actividades y establecimiento de objetivos) para reducir el consumo de tabaco y realización de pruebas neuropsicológicas e instrumentos psicológicos; 2) prescripción y administración controlada de vareniclina, fármaco agonista parcial y antagonista en presencia de nicotina de los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$; y (3) seguimientos clínicos con estrategias de prevención de recaídas, fomento de hábitos de vida saludables y estrategias destinadas al aumento de la motivación.

El programa comienza con una sesión inicial donde se realiza una entrevista semiestructurada para fumadores (López-Torrecillas, 1996) así como una evaluación neuropsicológica de todos los fumadores, donde se administran las medidas descritas con anterioridad. Esta evaluación inicial se llevó a cabo en una única sesión, teniendo en cuenta los descansos oportunos para evitar el efecto fatiga. Se asignó un código único a los participantes adscritos al programa con la finalidad de realizar un seguimiento individual al tiempo de salvaguardar el anonimato, estableciéndose el responsable del proyecto la persona encargada de custodiar los historiales.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0. En primer

lugar, se emplearon estadísticos descriptivos para caracterizar a los participantes y correlaciones de Pearson para evaluar las relaciones entre variables con un criterio de significación estadística de $p < ,05$. Para analizar la contribución específica de las variables independientes en los años de adicción se realizó un análisis de regresión jerárquica. Conjuntamente, se realizaron los estadísticos oportunos para la comprobación de supuestos que exige la aplicación del modelo de regresión.

Resultados

Para comprobar si existe asociación entre las variables se realizó la Prueba de Pearson que nos muestra que en nuestro estudio las variables que evalúan la memoria de trabajo (WAIS y VSAT) presentan una correlación inversa con la variable criterio, siendo una relación leve para la prueba WAIS ($r = ,020$; $p = ,05$) y moderada para VSAT ($r = ,415$; $p = ,05$). En este sentido, los fumadores con puntuaciones bajas en las pruebas de memoria de trabajo tienden a presentar más años de adicción. Por otra parte, en relación a la variable que evalúa el descuento demorado (Delay Discounting Task, DDT) se observa una relación directa leve con la variable criterio ($r = ,084$; $p = ,05$). Por lo que, en la medida que los fumadores descuentan más en esta prueba, es decir, muestran una conducta más impulsiva, los años de adicción aumentan (Tabla 2).

Tabla 2. Matriz de correlaciones entre variable criterio e independientes.

Variables	Años	WAIS	VSAT	AUC
Años	1			
WAIS	-,020	1		
VSAT	-,415*	,162*	1	
TDD	,084	-,022	-,043	1

Nota. N = 180. Años = Número de años de adicción; WAIS: Puntuación total en subtest Letras y Números de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler, WAIS III; VSAT= Total de estímulos en la Prueba de búsqueda y atención visual; TDD= Puntuación total en la Prueba de Ahora o Más Tarde.

* $p < ,05$.

En lo que respecta al análisis de regresión jerárquica (Tabla 3) se observó que las variables que evaluaban la memoria de trabajo (WAIS y VSAT) explicaron un 17,5% de la varianza. Finalmente, en el tercer paso, al incorporar la variable AUC que evaluaba el descuento por demora, el modelo explicó un 17,9% de la varianza criterio, dejando un modelo final estadísticamente significativo, $F_{(3,176)} = 12,80$; $p < ,000$. En el modelo final, únicamente la variable de memoria de trabajo VSAT resultó estadísticamente significativa ($\beta = -,070$, $p < ,000$). En este sentido, en la ecuación de regresión se puede observar que la variable puntuación en VSAT representa la variable independiente con mayor peso en la ecuación de regresión. Un incremento de una unidad de desviación en VSAT determina un aumento de

Tabla 3. Análisis de Regresión Jerárquica.

Variable	R	R ²	gl	β	t	p	95% IC de β
Paso 1							
WAIS	,020	,000	1	-,069	-,273	,786	-,570- ,432
Paso 2							
WAIS				,163	,697	,487	-,299- ,626
VSAT	,418	,175	1	-,071	-6,113	,000	-,093- -,048
Paso 3							
WAIS				,167	,049	,478	-,296- ,630
VSAT				-,070	-,420	,000	-,093- -,047
TDD	,423	,179	1	2,871	,067	,329	-2,919-8,66

Nota. N = 180. WAIS: Puntuación total en subtest Letras y Números de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler, WAIS III; VSAT= Total de estímulos en la Prueba de búsqueda y atención visual; TDD= Puntuación total en la Prueba de Ahora o Más Tarde.

* $p < ,05$.

los años de adicción de ,420. Por último, al observar la amplitud de los intervalos de confianza de los coeficientes de regresión parcial nos encontramos con estimaciones más ajustadas en las pruebas de memoria de trabajo (VSAT y WAIS), pero mayor amplitud de intervalo en la prueba de impulsividad (Delay Discounting Task, DDT) lo que apuntan a menor precisión a la hora de estimar el valor poblacional de este coeficiente de regresión.

Discusión

El objetivo de este estudio perseguía explorar la relación entre los años de adicción a la nicotina y el desempeño en tareas neuropsicológicas en fumadores que solicitaban iniciar un tratamiento de deshabituación tabáquica. Los resultados indican que tareas de memoria de trabajo (WAIS y VSAT) junto con una tarea de descuento demorado conforman un modelo de regresión significativo que explica un 17,9% de la varianza criterio. No obstante, únicamente la variable VSAT representa el principal predictor de los años de adicción en nuestra muestra. Exhibiendo una correlación inversa que indica que a menor rendimiento en VSAT más años de adicción. Hallazgos afines a los reportados por Wagner et al. (2013) que evidenciaron déficits significativos en atención visual en fumadores con respecto a no fumadores (Wagner et al., 2013). Además, concuerdan con la hipótesis funcional-estructural que declara una superposición de los efectos estructurales crónicos del tabaquismo a los efectos funcionales de la administración aguda de nicotina (Sutherland et al., 2016). En consecuencia, las investigaciones que atribuyen propiedades beneficiosas a la nicotina recurren a colectivos distinguidos por un sistema colinérgico alterado o una disfunción subyacente de nAChR (Gandelman, Newhouse y Taylor, 2018). Específicamente, la administración de nicotina controlada promueve mejoras de actividad funcional en la corteza prefrontal (CPF) lateral, corteza cingulada anterior (ACC), tálamo y

cuneus, es decir, regiones tradicionalmente asociadas a la atención, memoria de trabajo y la ejecución de tareas que demandan procesamiento orientado al exterior (Red de control ejecutivo) (Gandelman et al., 2018; Sutherland et al., 2015). No obstante, el consumo crónico de nicotina entraña alteraciones en el rendimiento cognitivo (Durazzo et al., 2010) así como neuroadaptaciones que culminan en disminuciones en la materia gris de regiones comúnmente identificadas en procesos asociados con la adicción tales como: CPF ventromedial, ínsula, tálamo y cerebelo (Sutherland et al., 2016). Específicamente, la ínsula como sustrato adscrito en el control cognitivo y atencional (Bi et al., 2017) e involucrado en la necesidad de fumar (Paulus y Stewart, 2014) parece desempeñar un papel crítico en el mantenimiento del tabaquismo (Sutherland y Stein, 2018). Además, las diferencias estructurales en la ínsula entre fumadores y controles se advierten de manera más plausible en fumadores con historiales de exposición al tabaquismo más amplios (Li et al., 2015). Como nuestros resultados pretenden aportar datos conductuales a la disquisición sobre las alteraciones estructurales resultantes del impacto nocivo del tabaquismo, como hipótesis inferencial proponemos que los fumadores con mayor historial de adicción muestran rendimientos deficitarios en tareas demandantes de memoria de trabajo y de control atencional que predisponen a pensamientos de deseo rumiante tradicionalmente vinculados a la adicción (Hester y Garavan, 2009; Kübler et al., 2005).

Por otra parte, la tarea de descuento demorado (Delay Discounting Task, DDT) no presentó significación estadística lo que puede revelar que dicha variable intervenga notoriamente en otras etapas de la adicción. Presunción acorde con la hipótesis que sostiene Reynolds y Fields (2012) que afirma que las diferentes dimensiones de impulsividad pueden desempeñar diversas influencias en el inicio del consumo o en etapas posteriores (Reynolds y Fields, 2012). En este caso, el descuento demorado ha sido ampliamente vinculado con la respuesta al tratamiento (González-Roz et al., 2019; Krishnan-Sarin et al., 2007; López-Torrecillas et al., 2014; Reynolds et al., 2004; Sheffer et al., 2014). En resumen, la investigación refiere que, pese a que coexisten diferencias individuales que facilitan la iniciación o el riesgo de recaídas, los efectos de la nicotina en aspectos cognoscitivos sugieren que existe una heterogeneidad en las causas que mantienen el tabaquismo (Bedi et al., 2011; García-Rivas y Deroche-Gamonet, 2019; Hall et al., 2015).

Nuestros resultados ponen de manifiesto que procesos cognitivos demandantes de memoria de trabajo, como la atención sostenida y la búsqueda visual, parecen incidir en el mantenimiento del tabaquismo. Sin embargo, se requiere señalar algunas limitaciones tales como la naturaleza de la muestra ya que, al tratarse de una recolección no aleatoria e incidental, limita la generalización de los resultados. Además, la naturaleza transversal del estudio obstaculiza

la obtención de datos que reporten el desarrollo temporal y la relación causal inferida entre las variables. Por lo que se resalta la importancia de implementar diseños longitudinales que permitan dar cuenta de la evolución de la dependencia. Finalmente, el interés que pueda suscitar este estudio trata de clarificar las implicaciones de variables neuropsicológicas en aspectos clínicos de la conducta de fumar tan relevantes y herméticos como el mantenimiento del hábito. Identificar variables mediadoras que motivan el uso de la nicotina resulta crucial a fin de desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces (O'Dell y Torres, 2014) que inviten a la inclusión de variables neuropsicológicas. En consecuencia, nuestros resultados deben interpretarse como punto de partida hacia nuevas investigaciones que indaguen la implicación de variables cognoscitivas tanto en el mantenimiento del tabaquismo crónico como sus posibles complicidades en el camino hacia la abstinencia. Puesto que la capacidad predictiva de factores neurocognitivos se ha explorado puntualmente en el abandono del hábito de fumar (Luijten et al., 2016) pese a representar un objetivo prioritario en las políticas preventivas (Villalbi et al., 2019).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes de este estudio su implicación y participación.

Referencias

- Bedi, G., Preston, K. L., Epstein, D. H., Heishman, S. J., Marrone, G. F., Shaham, Y. y De Wit, H. (2011). Incubation of cue-induced cigarette craving during abstinence in human smokers. *Biological Psychiatry*, *69*, 708-711. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.014.
- Bi, Y., Yuan, K., Guan, Y., Cheng, J., Zhang, Y., Li, Y.,... Tian, J. (2017). Altered resting state functional connectivity of anterior insula in young smokers. *Brain Imaging and Behavior*, *11*, 155-165. doi:10.1007/s11682-016-9511-z.
- Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., Khazaal, Y., Zullino, D. y Van der Linden, M. (2010). Lack of inhibitory control predicts cigarette smoking dependence: Evidence from a non-deprived sample of light to moderate smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *112*, 164-167. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.006.
- Bodenburg, S. y Dopsloff, N. (2008). The dysexecutive questionnaire advanced. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *196*, 75-78. doi:10.1097/NMD.0b013e-31815faa2b.

- Carlson, N. R., Birkett, M. A. y Redolar Ripoll, D. (2018). Fisiología de la conducta. En N. R. Carlson y M. A. Birkett (Eds.), *Fisiología de la conducta (17ª ed.)*. Madrid: Pearson Educación.
- Conti, A. A., McLean, L., Tolomeo, S., Steele, J. D. y Baldacchino, A. (2019). Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *96*, 143-154. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.11.017.
- Cornblatt, B. A., Risch, N. J., Faris, G., Friedman, D. y Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, *26*, 223-238. doi:10.1016/0165-1781(88)90076-5.
- Corominas Roso, M., Roncero Alonso, C., Bruguera Cortada, E. y Casas Brugué, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de Neurología*, *44*, 23. doi:10.33588/rn.4401.2006222.
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addiction Biology*, *14*, 22-31. doi:10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x.
- Detandt, S., Bazan, A., Quertemont, E. y Verbanck, P. (2017). Smoking addiction: The shift from head to hands: Approach bias towards smoking-related cues in low-dependent versus dependent smokers. *Journal of Psychopharmacology*, *31*, 819-829. doi:10.1177/0269881117699606.
- Durazzo, T. C., Meyerhoff, D. J. y Nixon, S. J. (2010). Chronic cigarette smoking: Implications for neurocognition and brain neurobiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*, 3760-3791. doi:10.3390/ijerph7103760.
- Fagerstrom, K. O. y Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, *12*, 159-182. doi:10.1007/BF00846549.
- Gandelman, J. A., Kang, H., Antal, A., Albert, K., Boyd, B. D., Conley, A. C.,... Taylor, W. D. (2018). Transdermal nicotine for the treatment of mood and cognitive symptoms in nonsmokers with late-life depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *79*. doi:10.4088/JCP.18m12137.
- Gandelman, J. A., Newhouse, P. y Taylor, W. D. (2018). Nicotine and networks: Potential for enhancement of mood and cognition in late-life depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 289-298. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.08.018.
- García-Rivas, V. y Deroche-Gamonet, V. (2019). Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: Implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addiction Biology*, *24*, 317-334. doi:10.1111/adb.12607.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E. y Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin card sorting test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159-165. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830140071013.
- González-Roz, A., Secades-Villa, R., Pericot-Valverde, I., Weidberg, S. y Alonso-Pérez, F. (2019). Effects of delay discounting and other predictors on smoking relapse. *Spanish Journal of Psychology*, *22*, e9. doi:10.1017/sjp.2019.11.
- Gustavson, D. E., Stallings, M. C., Corley, R. P., Miyake, A., Hewitt, J. K. y Friedman, N. P. (2017). Executive functions and substance use: Relations in late adolescence and early adulthood. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*, 257-270. doi:10.1037/abn0000250.
- Hall, F. S., Der-Avakian, A., Gould, T. J., Markou, A., Shoaib, M. y Young, J. W. (2015). Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *58*, 168-185. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.06.004.
- Harakeh, Z., de Sonneville, L., van den Eijnden, R. J. J. M., Huizink, A. C., Reijneveld, S. A., Ormel, J.,... Vollebbergh, W. A. M. (2012). The association between neurocognitive functioning and smoking in adolescence: The TRAILS study. *Neuropsychology*, *26*, 541-550. doi:10.1037/a0029217.
- Harvanko, A. M., Strickland, J. C., Slone, S. A., Shelton, B. J. y Reynolds, B. A. (2019). Dimensions of impulsive behavior: Predicting contingency management treatment outcomes for adolescent smokers. *Addictive Behaviors*, *90*, 334-340. doi:10.1016/j.addbeh.2018.11.031.
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A. y Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, *210*, 453-469. doi:10.1007/s00213-010-1848-1.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. y Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT*. Manual. Beltz-Test.
- Hester, R. y Garavan, H. (2009). Neural mechanisms underlying drug-related cue distraction in active cocaine users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *93*, 270-277. doi:10.1016/j.pbb.2008.12.009.
- Hu, P., Huang, L., Zhou, S., Shi, Q., Xiao, D. y Wang, C. (2018). Smoking status and cognitive performance among vocational school students in Beijing, China. *Respiratory Medicine*, *135*, 8-11. doi:10.1016/j.rmed.2017.12.008.
- Kirby, K. N., Petry, N. M. y Bickel, W. K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*, 78-87. doi:10.1037/0096-3445.128.1.78.
- Krishnan-Sarin, S., Reynolds, B., Duhig, A. M., Smith, A., Liss, T., McFetridge, A.,... Potenza, M. N. (2007). Behavioral impulsivity predicts treatment outcome in a smoking cessation program for adolescent smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *88*, 79-82. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.09.006.

- Kübler, A., Murphy, K. y Garavan, H. (2005). Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *European Journal of Neuroscience*, *21*, 1984-1992. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04027.x.
- Li, Y., Yuan, K., Cai, C., Feng, D., Yin, J., Bi, Y.,... Tian, J. (2015). Reduced frontal cortical thickness and increased caudate volume within fronto-striatal circuits in young adult smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *151*, 211-219. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.03.023.
- López-Torrecillas, F. (1996). *Estrés, afrontamiento, variables de personalidad y consumo de drogas*. Granada: Universidad de Granada. Recuperado de <http://hdl.handle.net/10481/14874>.
- López-Torrecillas, F., Perales, J. C., Nieto-Ruiz, A. y Verdejo-García, A. (2014). Temperament and impulsivity predictors of smoking cessation outcomes. *PLoS ONE*, *9*, e112440. doi:10.1371/journal.pone.0112440.
- Luijten, M., Kleinjan, M. y Franken, I. H. A. (2016). Event-related potentials reflecting smoking cue reactivity and cognitive control as predictors of smoking relapse and resumption. *Psychopharmacology*, *233*, 2857-2868. doi:10.1007/s00213-016-4332-8
- Lydon, D. M., Wilson, S. J., Child, A. y Geier, C. F. (2014). Adolescent brain maturation and smoking: What we know and where we're headed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*, 323-342. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.07.003.
- Lyvers, M., Carlopio, C., Bothma, V. y Edwards, M. S. (2014). Mood, mood regulation, and frontal systems functioning in current smokers, long-term abstinent ex-smokers, and never-smokers. *Journal of Psychoactive Drugs*, *46*, 133-139. doi:10.1080/02791072.2013.876522.
- Myerson, J., Green, L. y Warusawitharana, M. (2001). Area under the curve as a measure of discounting. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *76*, 235-243. doi:10.1901/jeab.2001.76-235.
- Newhouse, P., Kellar, K., Aisen, P., White, H., Wesnes, K., Coderre, E.,... Levin, E. (2012). Nicotine treatment of mild cognitive impairment. *Neurology*, *78*, 91-101. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efcbb.
- O'Dell, L. E. y Torres, O. V. (2014). A mechanistic hypothesis of the factors that enhance vulnerability to nicotine use in females. *Neuropharmacology*, *76*, 566-580. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.055.
- Paulus, M. P. y Stewart, J. L. (2014). Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology*, *76*(PART B), 342-350. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.07.002.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271-276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271.
- Reynolds, B. y Fields, S. (2012). Delay discounting by adolescents experimenting with cigarette smoking. *Addiction*, *107*, 417-424. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03644.x.
- Reynolds, B., Richards, J. B., Horn, K. y Karraker, K. (2004). Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behavioural Processes*, *65*, 35-42. doi:10.1016/S0376-6357(03)00109-8.
- Sheffer, C. E., Christensen, D. R., Landes, R., Carter, L. P., Jackson, L. y Bickel, W. K. (2014). Delay discounting rates: A strong prognostic indicator of smoking relapse. *Addictive Behaviors*, *39*, 1682-1689. doi:10.1016/j.addbeh.2014.04.019.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662. doi:10.1037/h0054651.
- Sutherland, M. T., Ray, K. L., Riedel, M. C., Yanes, J. A., Stein, E. A. y Laird, A. R. (2015). Neurobiological impact of nicotinic acetylcholine receptor agonists: An activation likelihood estimation meta-analysis of pharmacologic neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, *78*, 711-720. doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.021.
- Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Flannery, J. S., Yanes, J. A., Fox, P. T., Stein, E. A. y Laird, A. R. (2016). Chronic cigarette smoking is linked with structural alterations in brain regions showing acute nicotinic drug-induced functional modulations. *Behavioral and Brain Functions*, *12*, 16. doi:10.1186/s12993-016-0100-5.
- Sutherland, M. T. y Stein, E. A. (2018). Functional neurocircuits and neuroimaging biomarkers of tobacco use disorder. *Trends in Molecular Medicine*, *24*, 129-143. doi:10.1016/j.molmed.2017.12.002.
- Trenerry, M.R., Crosson, B., Deboe, J. y Leber, W. R. (1990). Visual Search and Attention Test. *Psychological Assessment Resources, Inc.* Odessa, Florida.
- Valentine, G. y Sofuoglu, M. (2018). Cognitive effects of nicotine: Recent progress. *Current Neuropharmacology*, *16*, 403-414. doi:10.2174/1570159X15666171103152136.
- Verdejo-García, A., Alcázar-Córcoles, M. A. y Albein-Urios, N. (2019). Neuropsychological interventions for decision-making in addiction: A systematic review. *Neuropsychology Review*, *29*, 79-92. doi:10.1007/s11065-018-9384-6.
- Villalbi, J. R., Suelves, J. M., Martínez, C., Valverde, A., Cabezas, C. y Fernández, E. (2019). El control del tabaquismo en España: Situación actual y prioridades. *Revista Española de Salud Pública*, *93*, e1-e6.
- Wagner, M., Schulze-Rauschenbach, S., Petrovsky, N., Brinkmeyer, J., von der Goltz, C., Gründer, G.,... Winterer, G. (2013). Neurocognitive impairments in non-deprived smokers—results from a population-based multi-center study on smoking-related behavior. *Addiction Biology*, *18*, 752-761. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00429.x.
- Wechsler, D. (1999). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos -III. Madrid.
- World Health Organization. (2019). WHO Report on Global Tobacco Epidemic. Recuperado de <https://doi.org/https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.

Zarrindast, M.-R. y Khakpai, F. (2019). The modulatory role of nicotine on cognitive and non-cognitive functions. *Brain Research*, 1710, 92-101. doi:10.1016/j.brainres.2018.12.002.

Zlomuzica, A., Machulska, A., Roberts, S., Von Glischinski, M., Rinck, M., Lester, K. J.,... Margraf, J. (2018). The dopamine D2 receptor mediates approach-avoidance tendencies in smokers. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268, 261-268. doi:10.1007/s00406-017-0793-y.

Asociaciones longitudinales entre el rasgo de mindfulness y conductas adictivas en adolescentes

Longitudinal associations between dispositional mindfulness and addictive behaviors in adolescents

NEREA CORTAZAR*, ESTHER CALVETE*.

* Universidad de Deusto. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Bilbao, España.

Resumen

La adolescencia es un período vulnerable para el desarrollo de conductas adictivas. El uso de sustancias (US) y el uso problemático de Internet (UPI) generalmente comienzan durante esta etapa de desarrollo. El mindfulness rasgo (MD) se ha propuesto como un factor protector para los y las adolescentes frente a numerosos problemas psicológicos. Estudios previos sugieren que la faceta Observar de MD puede moderar los roles de las otras facetas. El objetivo del presente estudio fue analizar longitudinalmente si las facetas de MD podían predecir niveles más bajos de UPI y US entre los y las adolescentes, y evaluar si la faceta Observar moderaba las asociaciones entre las otras facetas de MD y las conductas adictivas. Un total de 836 participantes de entre 11 y 18 años completaron medidas de UPI, US y las cinco facetas de MD. Los resultados indicaron que Actuar con conciencia predijo niveles más bajos de US, Describir predijo un aumento tanto de UPI como de US y No juzgar predijo marginalmente niveles más bajos de UPI. Además, la faceta Observar fue beneficiosa frente a UPI cuando se combinó con altos niveles de Actuar con conciencia, pero no fue beneficiosa cuando se combinó con altos niveles de Describir. Se discuten las implicaciones y direcciones futuras para el estudio empírico de MD frente a conductas adictivas.

Palabras clave: Rasgo de mindfulness; uso problemático de Internet; uso de sustancias; adolescentes.

Abstract

Adolescence is a vulnerable period for the development of addictive behaviors, and substance use (SU) and problematic Internet use (PIU) typically start during this developmental stage. Dispositional Mindfulness (DM) has been proposed as a protective factor for adolescents against numerous psychological problems. Previous studies have suggested that the Observing facet of DM may moderate the other facets' roles. The objective of this study was to longitudinally analyze whether the facets of DM could predict lower levels of PIU and SU among adolescents, and to assess whether the Observing facet moderated the associations between the other facets of DM and addictive behaviors. A total of 836 participants aged 11 to 18 completed measures of PIU, SU, and the five facets of DM. The results indicated that Acting with Awareness predicted lower SU, Describing predicted an increase in both PIU and SU, and Non-judging marginally predicted lower PIU. Furthermore, Observing was beneficial against PIU when combined with high levels of Acting with Awareness, but was not when combined with high levels of Describing. The implications and future directions for the empirical study of DM against addictive behaviors are discussed.

Keywords: Dispositional mindfulness; problematic Internet use; substance use; adolescents.

Recibido: Julio 2020; Aceptado: Noviembre 2020.

Enviar correspondencia a:

Nerea Cortazar. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Universidad de Deusto. Avenida de las Universidades, 24, 48007 Bilbao (España). Tel: +34 944 139 000 Ext.2668. E-mail: nerea.cortazar@deusto.es

La adolescencia se considera una etapa del desarrollo caracterizada por numerosos cambios a nivel biológico, social, cognitivo y afectivo. Estos cambios hacen de esta etapa un período vulnerable para que los y las adolescentes desarrollen mayores niveles de conducta adictiva, ya que el consumo de sustancias (US) normalmente comienza en la adolescencia (Bava y Tapert, 2010). La edad promedio a la que el US comienza a mostrar una mayor prevalencia es de 14 años, siendo típico a esta edad el primer consumo de alcohol, y el primer consumo de otras sustancias ilegales, como cannabis y cocaína, a los 15 años (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2019). Además, en los últimos años, con la expansión del uso de Internet entre la juventud, ha surgido la adicción a Internet o el uso problemático de Internet (UPI). El UPI se caracteriza por comportamientos asociados al control deficiente, el uso continuo y la preocupación cognitiva con respecto a Internet, que pueden acarrear una serie de consecuencias negativas en distintas áreas de la vida personal (Caplan, 2010). Los resultados de un estudio realizado con una gran muestra de adolescentes españoles/as indicaron una alta prevalencia de UPI, alcanzando el 16,3 % (Gómez, Rial, Braña, Golpe y Varela, 2017). A su vez, estas conductas adictivas están relacionadas con niveles más altos de problemas de salud psicológica y física (Brownlie et al., 2019; Restrepo et al., 2020). Además, diferentes estudios indican que el UPI y el US están relacionados entre sí (Gámez-Guadix, Orue, Smith y Calvete, 2013b).

Considerando las tasas de ambas conductas de riesgo y su aparición precoz en la adolescencia, es necesario identificar factores protectores que ayuden a prevenir el desarrollo de estos problemas. Recientemente, ha aumentado el interés en las intervenciones basadas en mindfulness, siendo el Mindfulness Disposicional (MD) un factor beneficioso para prevenir el desarrollo de numerosos problemas psicológicos en diferentes poblaciones, incluidos los y las adolescentes.

Mindfulness disposicional, uso de sustancias y uso problemático de Internet

El MD se ha definido como un constructo multidimensional (p. ej., Baer, Smith, Hopkins, Krietemeyer y Toney, 2006; Bishop et al., 2004). Baer et al. (2006) señalan que es un rasgo que consta de cinco facetas diferentes: (1) Observar: la capacidad de atender experiencias internas y externas como percepciones, pensamientos, sensaciones o sentimientos; (2) Describir: la capacidad de describir experiencias internas a través de palabras; (3) Actuar con conciencia: la capacidad de concentrarse en las actividades de uno/a en el momento; (4) No juzgar: la capacidad de no juzgar experiencias internas como pensamientos y sentimientos; y (5) No reaccionar: la capacidad de evitar dejarse llevar por la experiencia interna (Baer et al., 2006). Estas

facetas pueden tener diferentes roles, dependiendo de la naturaleza del problema psicológico (Cortazar y Calvete, 2019), enfatizando la importancia de evaluar el rasgo de mindfulness a través de sus diferentes facetas. Sin embargo, una de las limitaciones para sacar conclusiones respecto al papel que tiene el MD en la protección frente a diferentes problemas psicológicos, es que muchos estudios previos se centran en solo una o algunas facetas del MD. Además, existen numerosas escalas para evaluar el constructo, algunas de las cuales son unidimensionales o se enfocan solo en algunas facetas del MD. No obstante, estudios anteriores indican que existe una superposición entre algunas facetas medidas con instrumentos diferentes. Por ejemplo, la escala de atención y conciencia plena (MAAS-A; Brown, West, Loverich y Biegel, 2011; versión española: Calvete, Sampedro y Orue, 2014) ha mostrado asociaciones con la faceta Actuar con conciencia del cuestionario de las cinco facetas de mindfulness (FFMQ; Quaglia, Braun, Freeman, McDaniel y Brown, 2016), y la Medida de Mindfulness en Niños y Adolescentes (CAMM; Greco, Baer y Smith, 2011; versión española: Guerra et al., 2019; Turanzas Romero, 2013) ha mostrado asociaciones con las facetas Actuar con conciencia y No juzgar del cuestionario FFMQ (Calvete y Royuela-Colomer, 2016).

A nivel transversal, algunos estudios encontraron que Actuar con conciencia se asoció con niveles más bajos de UPI (Gámez-Guadix y Calvete, 2016), como el uso compulsivo de teléfonos móviles y redes sociales (Apaolaza, Hartmann, D'Souza y Gilsanz, 2019; Kircaburun, Griffiths y Billieux, 2019). A nivel longitudinal, Calvete, Gámez-Guadix y Cortazar (2017a) encontraron que todas las facetas de MD (con la excepción de No reaccionar) predijeron niveles más bajos de UPI en adolescentes.

En cuanto al US, un metaanálisis indicó que, si bien muchos estudios mostraron relaciones negativas con MD, estos resultados son mixtos, ya que otros estudios no han encontrado estas relaciones o incluso encontraron relaciones positivas (Karyadi, VanderVeen y Cyders, 2014). Por ejemplo, en los y las adolescentes, las puntuaciones en el CAMM, que combina Actuar con conciencia y No juzgar, se asociaron con un menor consumo de alcohol y marihuana (Robinson, Ladd y Anderson, 2014), y Describir se asoció con un menor consumo de alcohol (Fernández, Wood, Stein y Rossi, 2010). Asimismo, los resultados de otro estudio transversal realizado con una muestra clínica adulta mostraron que estas tres facetas de MD se asociaron negativamente con US (Bowen y Enkema, 2014). Sin embargo, Karyadi et al. (2014) no encontraron asociaciones significativas para Observar o Describir, mientras que Actuar con conciencia, No juzgar y No reaccionar mostraron asociaciones negativas significativas. Además, la mayoría de los estudios existentes se han llevado a cabo bajo diseños transversales y muy pocos se han realizado con muestras de adolescentes. Un estudio reciente con una muestra de

adolescentes no encontró predicciones significativas entre las puntuaciones en la escala MAAS (es decir, Actuar con conciencia) y el US (Calvete, Orue y Sampredo, 2017b).

El papel de la faceta Observar de MD ha sido objeto de debate. Aunque muchos estudios anteriores han encontrado que la faceta Observar puede ser desadaptativa en muestras de personas no meditadoras (p. ej., Baer et al., 2006; Calvete, Fernández-González, Echezarraga y Orue, 2019; Royuela-Colomer y Calvete, 2016), algunos estudios indicaron que esta faceta puede ser beneficiosa para diferentes problemas psicológicos al interactuar con otras habilidades de MD (p. ej., Desrosiers, Vine, Curtiss y Klemanski, 2014; Eisenlohr-Moul, Walsh, Charnigo, Lynam y Baer, 2012). En concreto, en una muestra de estudiantes universitarios, Eisenlohr-Moul et al. (2012) encontraron que Observar se asoció con menor US (es decir, tabaco y alcohol) solo en interacción con otras facetas, como No reaccionar. Por el contrario, Bowen y Enkema (2014) no encontraron un apoyo significativo para esta interacción. Además, que sepamos, no existen estudios que evalúen las interacciones entre Observar y otras facetas de MD para examinar los cambios en el UPI. Sin embargo, un metaanálisis reciente (Sala, Rochefort, Priscilla Lui y Baldwin, 2020) sugirió que Observar puede estar relacionada positivamente con conductas relacionadas con la salud cuando otras habilidades de MD son altas, lo que indica la necesidad de evaluar cómo la combinación de las facetas de MD puede influir en las conductas relacionadas con la salud.

Descripción general del presente estudio

Aunque estudios anteriores han evaluado la relación entre MD y conductas de riesgo como UPI y US, estos estudios, en general, utilizaron diseños transversales. Los estudios longitudinales son necesarios para evaluar hasta qué punto las facetas de MD predicen estos comportamientos de riesgo. Además, la mayoría de los estudios anteriores se han realizado con muestras adultas; sin embargo, como se mencionó anteriormente, estos comportamientos de riesgo tienden a surgir durante la adolescencia. Por último, la mayoría de los estudios existentes examinan el MD a través de una sola faceta o un constructo unidimensional, lo que dificulta determinar las relaciones específicas entre cada faceta y las conductas adictivas o las posibles interacciones entre Observar y las demás facetas.

Por tanto, el principal objetivo del presente estudio fue analizar si las cinco facetas del MD predicían niveles más bajos de UPI y US a lo largo del tiempo en una muestra de adolescentes. Teniendo en cuenta la revisión de la literatura, se esperaba que Describir, Actuar con Conciencia, No Juzgar y No Reaccionar predijeran menores niveles de UPI y US a lo largo del tiempo. Asimismo, el segundo objetivo fue evaluar las interacciones potenciales entre Observar y las demás facetas del constructo de MD en la predicción de los cambios en UPI y US. Se esperaba que la faceta Obser-

var predijese menores niveles de UPI y US solo en combinación con niveles altos de otras facetas de MD, mitigando así el papel disfuncional que Observar puede tener en muestras no meditadoras.

Método

Participantes

Un total de 836 estudiantes de entre 11 y 18 años de edad ($M_{edad} = 14,65$ años, $SD = 1,74$) completaron la línea base del presente estudio (423 chicas y 413 chicos). La distribución por edades fue: 11 (7,4 %), 12 (17,2 %), 13 (9,9 %), 14 (16,5 %), 15 (24,4 %), 16 (15,8 %), 17 (8 %) y 18 (0,7 %). De esta muestra inicial, 650 estudiantes participaron en la segunda fase del estudio (tasa de retención = 77,75 %). Para el cálculo del nivel socioeconómico de los participantes, se siguieron los criterios sugeridos por la Sociedad Española de Epidemiología (2000): 13,6 % bajo, 15,5 % medio-bajo, 29,1 % medio, 16,2 % medio-alto y 25,7 % alto.

Procedimiento

Los y las participantes eran estudiantes de seis colegios seleccionados aleatoriamente de la lista completa de colegios públicos y privados de Álava y Vizcaya (España). Específicamente, participaron en el estudio dos escuelas públicas y cuatro privadas. Los y las estudiantes participaron voluntariamente con el consentimiento de sus madres, padres o tutores/as legales. Los equipos directivos de las escuelas fueron informados de los objetivos del estudio y tras recibir su aprobación, se les remitió información sobre los objetivos de la investigación y el correspondiente consentimiento informado a los y las estudiantes y sus madres y padres. Los y las estudiantes completaron los cuestionarios en sus aulas con una investigadora presente y sus respuestas fueron anónimas. Vinculamos sus respuestas en las dos fases del estudio (con seis meses de diferencia) utilizando un código que solo los y las participantes conocían. El Comité de Ética de la Universidad de Deusto aprobó este estudio.

Mediciones

Mindfulness disposicional. El MD se evaluó con la versión española del FFMQ adaptada a adolescentes (Baer et al., 2006; Royuela-Colomer y Calvete, 2016). Este cuestionario de autoinforme evalúa las cinco facetas de MD (es decir, Observar, Describir, Actuar con conciencia, No juzgar y No reaccionar) a través de 39 ítems. Los ítems se responden en una escala Likert desde 1 (*nunca o muy raramente verdad*) a 5 (*muy a menudo o siempre verdad*). Algunos elementos, como muestra, son « Puedo poner fácilmente en palabras mis creencias, opiniones y las cosas que espero que vayan a pasar»; « Cuando hago algo mi mente tiende a divagar y distraerse»; y « Percibo mis sentimientos y emociones sin tener que oponerme ante ellos». Estudios ante-

rios han examinado las propiedades psicométricas de la escala FFMQ en muestras de niños, niñas y adolescentes (para revisión, ver Cortazar, Calvete, Fernández-González y Orue, 2020). En el presente estudio, los coeficientes α de Cronbach fueron ,75, ,75, ,82, ,86 y ,68, para Observar, Describir, Actuar con conciencia, No juzgar y No reaccionar, respectivamente.

Uso problemático de Internet. El UPI se evaluó con la Escala de Uso Problemático y Generalizado de Internet (GPIUS2; Caplan, 2010). El GPIUS2 es un cuestionario de autoinforme de 15 ítems que mide el uso generalizado y problemático de Internet. Los ítems se responden utilizando una escala Likert, desde 1 (*totalmente en desacuerdo*) a 6 (*totalmente de acuerdo*). Como ejemplo, algunos elementos son «Cuando no me conecto a Internet durante algún tiempo, empiezo a preocuparme con la idea de conectarme» y «Tengo dificultad para controlar la cantidad de tiempo que estoy conectado/a a Internet». Este estudio utilizó las puntuaciones totales de UPI y la versión española del GPIUS2 (Gámez-Guadix, Orue y Calvete, 2013a). Las propiedades psicométricas del GPIUS2 resultaron adecuadas tanto en la versión original como en la española (Caplan, 2010; Gámez-Guadix et al., 2013a). En este estudio, los coeficientes α de Cronbach para la puntuación total fueron ,92 en el Tiempo 1 (T1) y ,91 en el Tiempo 2 (T2).

Consumo de sustancias. El US se evaluó con el Inventario de consumo de drogas en adolescentes (Calvete y Estévez, 2009). Esta escala de autoinforme comprende nueve ítems sobre la frecuencia del consumo de diferentes sustancias. En este estudio se evaluó la frecuencia de consumo de alcohol, marihuana, hachís, cocaína, «speed» y éxtasis. Los ítems se responden usando una escala Likert desde 0 (*nunca*) a 5 (*diariamente*). En este estudio, los coeficientes α de Cronbach para la puntuación total fueron ,64 en T1 y ,65 en T2.

Análisis de datos

La prueba MCAR de Little indicó que los valores perdidos no eran aleatorios, $\chi^2(103) = 218, p < ,000$. Aquellos/as que solo participaron en la primera fase obtuvieron puntuaciones más bajas en Actuar con conciencia ($t = -2,81, p = ,005, d = -,23$) y No juzgar ($t = -3,31, p = ,001, d = -,27$) y más altas en UPI ($t = 2,59, p = ,01, d = ,23$), US ($t = 6,17, p = ,000, d = ,63$), y edad ($t = 8,99, p = ,000, d = ,75$). Por tanto, para gestionar los valores perdidos, utilizamos el método de máxima verosimilitud con información completa (FIML) con MPLUS 8. El modelo hipotetizado incluyó: (1) asociaciones transversales entre todas las variables del estudio en T1 y T2, (2) trayectorias autorregresivas de las variables en T1 a las mismas variables en T2 (UPI y US), (3) trayectorias predictivas cruzadas desde las dimensiones de MD de T1 a UPI y US de T2, y (4) trayectorias predictivas de los términos de interacción entre Observar y las otras cuatro dimensiones de MD (es decir, Actuar con conciencia x Observar, No juzgar x Observar, Describir x Observar

y No reaccionar x Observar). Siguiendo el procedimiento estándar para examinar los efectos de la moderación, todas las dimensiones de MD se transformaron en puntuaciones z en T1. Las figuras de interacción fueron creadas utilizando una macro de Dawson (2018).

La bondad de ajuste del modelo se evaluó utilizando el índice de ajuste comparativo (CFI), el índice de ajuste no normativo (NNFI), el error cuadrático medio de aproximación (RMSEA) y la raíz cuadrada media residual estandarizada (SRMR). En general, los valores de CFI y NNFI iguales o superiores a ,90 reflejan un buen ajuste, y los valores de RMSEA y SRMR inferiores a ,08 indican un ajuste excelente (Hu y Bentler, 1999).

La aplicación desarrollada por Preacher y Coffman (2006) se utilizó para realizar un análisis de potencia, es decir, para calcular la probabilidad de detectar un efecto, en caso de haber presente un efecto real para detectar. La potencia en este estudio fue del 99,9 % para una muestra de 836 participantes. Todos los datos están disponibles en Open Science Framework (<https://osf.io/p2967/>).

Resultados

Estadísticos descriptivos y análisis correlacional

La Tabla 1 muestra los estadísticos descriptivos y los coeficientes de correlación entre todas las variables del estudio. En general, las dimensiones de MD se asociaron negativamente con UPI y US en T1 y T2. Específicamente, Actuar con conciencia y No juzgar se asociaron negativamente tanto con UPI como con US en ambos puntos temporales, mientras que Describir se asoció negativamente solo con UPI en T1. UPI y US se asociaron positivamente entre sí en ambos puntos temporales.

Modelo predictivo

El modelo predictivo a través de path análisis mostró índices de ajuste excelentes $c^2(36, N = 836) = 1085,063$, RMSEA = ,052 (90 % IC [,034–,072]), SRMR = ,02, NNFI = ,92, CFI = ,98. El modelo explicó el 42 % de la varianza de UPI en T2 y el 50 % de la varianza de US en T2.

La Figura 1 muestra las trayectorias longitudinales significativas y marginalmente significativas del modelo. Las trayectorias autorregresivas para UPI y US fueron estadísticamente significativas, indicativo de la alta estabilidad de ambas variables en el tiempo. Con respecto a las trayectorias predictivas desde las dimensiones de MD en T1 hacia las medidas de conductas adictivas en T2, Actuar con conciencia predijo menores niveles de US, y No juzgar predijo marginalmente menores niveles de UPI; sin embargo, Describir predijo un aumento tanto en UPI como en US. Además, el término de interacción entre Actuar con conciencia y Observar predijo cambios en UPI.

La Figura 2 muestra la forma de esta interacción para adolescentes que puntuaron bajo ($z = -1$) y alto ($z = 1$) en

Tabla 1. Coeficientes de correlación entre variables y estadísticas descriptivas.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. T1 UPI										
2. T1 US	,15**									
3. T1 O	,04	,04								
4. T1 D	-,10**	-,03	,22**							
5. T1 AC	-,37**	-,25**	-,10**	,25**						
6. T1 NJ	-,34**	-,10**	-,27**	,17**	,40**					
7. T1 NR	-,02	,04	,41**	,37**	-,04	-,10**				
8. T2 UPI	,63**	,16**	,02	-,03	-,27**	-,27**	-,01			
9. T2 US	,13**	,65**	,05	,03	-,21**	-,09*	,02	,16**		
10. Edad	,30**	,52**	,07*	-,02	-,34**	-,19**	,02	,30**	,44**	
Media	1,90	0,32	2,81	3,16	3,50	3,67	2,71	1,90	0,30	14,65
SD	0,91	0,47	0,74	0,67	0,75	0,82	0,65	0,87	0,49	1,74

Nota. T1 = Tiempo 1; T2 = Tiempo 2; UPI = Uso problemático de Internet; US = Uso de sustancias; O = Observar; D = Describir; AC = Actuar con conciencia; NJ = No juzgar; NR = No reaccionar. * p < ,05. ** p < ,01.

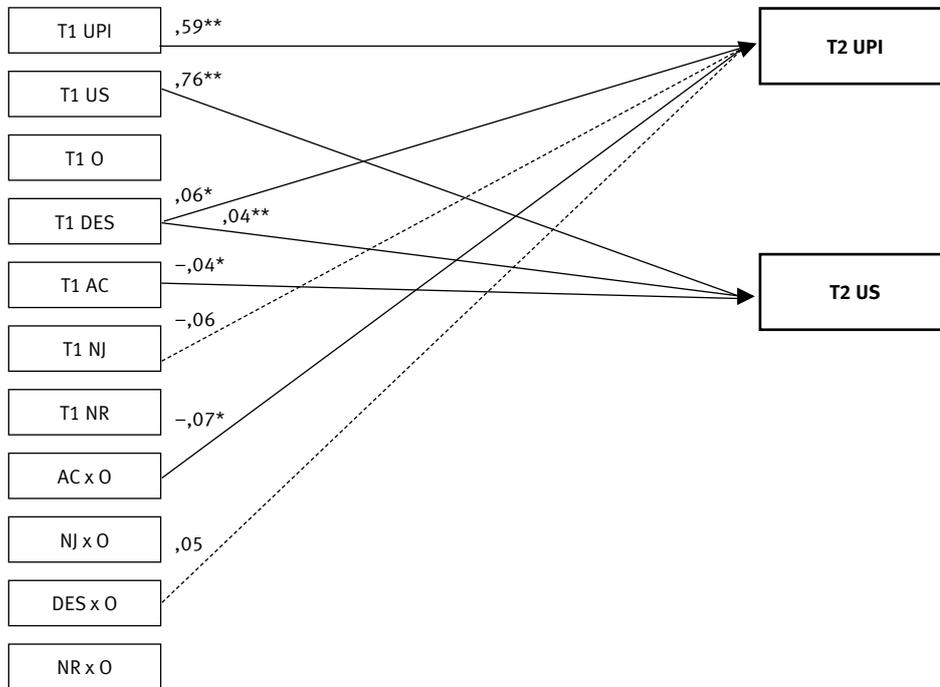


Figura 1. Trayectorias longitudinales estadísticamente significativas del modelo general.

Nota. T1 = Tiempo 1; T2 = Tiempo 2; UPI = Uso problemático de Internet; US = Uso de sustancias; AC = Actuar con conciencia; NJ = No juzgar; NR = No reaccionar; DES = Describir; O = Observar. Los valores proporcionados son coeficientes estandarizados. p < ,05. **p < ,01. ***p < ,001. Las líneas discontinuas representan trayectorias marginalmente significativas (p = ,07).

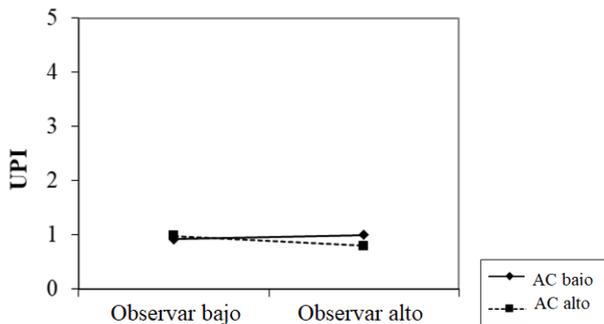


Figura 2. Interacción entre Actuar con conciencia y Observar para UPI.

Nota. UPI = Uso problemático de Internet; AC = Actuar con conciencia.

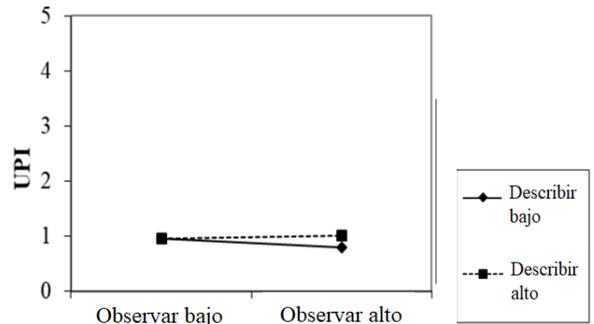


Figura 3. Interacción entre Describir y Observar para UPI.

Nota. UPI = Uso problemático de Internet.

las dimensiones Actuar con conciencia y Observar. La asociación predictiva entre T1 Observar y T2 UPI es negativa cuando Actuar con conciencia es alta. Por último, el término de interacción entre Describir y Observar predijo marginalmente cambios en UPI. La Figura 3 muestra la forma de esta interacción, para adolescentes que puntuaron bajo ($z = -1$) y alto ($z = 1$) en estas dimensiones. Los hallazgos indicaron que Observar podía predecir menos UPI solo cuando Describir era bajo.

Discusión

El presente estudio evaluó longitudinalmente el papel que tienen las facetas diferenciadas de MD en la protección frente a UPI y US. Asimismo, teniendo en cuenta el papel desadaptativo de la faceta Observar frente a numerosos problemas, se evaluaron las interacciones entre Observar y las demás facetas de MD para predecir cambios en UPI y US.

Los resultados transversales, de acuerdo con estudios previos (p. ej., Kircaburun et al., 2019; Robinson et al., 2014), indicaron asociaciones negativas entre la mayoría de las facetas de MD (es decir, Actuar con conciencia, No juzgar y Describir) y ambas conductas de riesgo (US y UPI). A nivel longitudinal, Actuar con conciencia predijo niveles más bajos de US y No juzgar predijo marginalmente niveles más bajos de UPI a lo largo del tiempo, en coherencia con los resultados de estudios anteriores (p. ej., Calvete et al., 2017a; Robinson et al., 2014). Se ha sugerido que los y las adolescentes que son más capaces de no juzgar sus experiencias internas y que pueden actuar con conciencia, pueden ser más propensos/as a aceptar sus emociones negativas y darse cuenta cuando no se comportan de manera saludable (Sala et al., 2020). Por tanto, es menos probable que estos/as adolescentes intenten aliviar su angustia emocional mediante el US o el UPI. Contrario a estudios anteriores (p. ej., Bowen y Enkema, 2014; Calvete et al., 2017a), Describir predijo mayores niveles tanto de UPI como de US. Además, Describir pareció tener un papel desadaptativo para UPI, especialmente en combinación con altos niveles de Observar. Hay varias explicaciones tentativas para estos hallazgos. Se ha sugerido que describir y etiquetar con palabras lo que uno o una siente, si no se hace correctamente, puede conducir a una menor participación en conductas que promueven la salud (Sala et al., 2020). Además, puede ser que los y las adolescentes que más observan y describen sus emociones sean los/as que experimentan las emociones más negativas, por lo que la asociación entre emociones negativas y conductas adictivas (Kassel et al., 2007) podría explicar este resultado.

En este estudio, Observar no resultó ser un predictor significativo de US o UPI. Este hallazgo fue coherente con los resultados obtenidos en el metaanálisis realizado por Karyadi et al. (2014), que indicó que Observar no predecía el US; sin embargo, eso contradice los resultados obteni-

dos por Calvete et al. (2017a), quienes encontraron que Observar desempeñaba un papel adaptativo en relación con el UPI. Esta diferencia podría deberse a que Calvete et al. (2017a) solo examinaron las trayectorias directas entre las facetas de MD y UPI, mientras que el presente estudio incluyó los términos de interacción entre Observar y las demás facetas. De hecho, nuestros resultados son consistentes con la literatura previa que destaca que esta faceta puede ser beneficiosa en la interacción con otras facetas de MD (Desrosiers et al., 2014; Eisenlohr-Moul et al., 2012). En este estudio, Observar fue beneficiosa frente al UPI cuando se combinó con altos niveles de Actuar con conciencia. Muchos estudios han demostrado cómo la faceta Observar es más adaptativa en muestras de personas que practican meditación (p. ej., Baer et al., 2006; 2008), lo que indica que pueden ser más capaces que otras personas para actuar con conciencia, no juzgar las experiencias internas y no reaccionar con impulsividad. Por tanto, parece que Observar puede proteger a los y las adolescentes frente al UPI solo cuando también tienen la capacidad de actuar con conciencia. De hecho, estos resultados son coherentes con la idea de que aquellos que obtuvieron puntuaciones altas en Observar deben intentar desarrollar la faceta Actuar con conciencia (Sala et al., 2020).

Limitaciones e investigación futura

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, todas las evaluaciones se llevaron a cabo utilizando medidas de autoinforme. La investigación futura podría incluir otras fuentes de información, tales como informes parentales y/o de pares. Segundo, las medidas de No reaccionar y US mostraron baja confiabilidad, lo que puede estar condicionando los resultados obtenidos respecto a estas variables. En el caso de US, la baja consistencia puede deberse a que el uso de una sustancia en particular no tiene por qué estar asociado con el uso de otras sustancias. Tercero, aunque este estudio incluyó una muestra grande de adolescentes, el rango de edad fue amplio. Sería interesante para estudios futuros evaluar si los hallazgos de este estudio se mantienen o difieren en diferentes rangos de edad. Por último, a pesar de ser un estudio longitudinal, los estudios futuros podrían incluir más puntos temporales o un intervalo más largo entre mediciones, para observar si los resultados se mantienen en el tiempo.

A pesar de sus limitaciones, este estudio también tiene varias fortalezas, como es su diseño longitudinal. Que sepamos, la mayor parte de la investigación existente en este campo ha sido transversal; por tanto, es importante realizar estudios que permitan evaluar cómo las facetas de MD protegen contra el US y el UPI a lo largo del tiempo. Además, este estudio se realizó con una muestra grande de adolescentes. Teniendo en cuenta que muchas conductas adictivas que persisten en la adultez comienzan durante la adolescencia, es importante contar con más investiga-

ciones que nos permitan determinar factores protectores para los y las adolescentes frente a problemas cada vez más frecuentes, como UPI y US.

Conclusión

Este estudio indica que no todas las facetas de la MD son beneficiosas frente al UPI y el US en adolescentes. Específicamente, parece que las facetas No juzgar y Actuar con conciencia pueden jugar un papel relevante para los y las adolescentes al enfrentar estos problemas. Además, Actuar con conciencia parece proteger a aquellos y aquellas adolescentes con altos niveles de Observar. En cuanto a Describir, sería interesante para futuros estudios analizar en detalle el papel de esta faceta en combinación con otras variables, como los niveles de estrés y angustia emocional.

En general, los hallazgos de este estudio pueden proporcionar información útil para el desarrollo de nuevas intervenciones basadas en mindfulness dirigidas a prevenir conductas adictivas en adolescentes. Las técnicas encaminadas a mejorar las diferentes dimensiones de DM deben depender de la conducta adictiva a prevenir. Por tanto, si otros estudios confirman los resultados del presente estudio, las intervenciones dirigidas a reducir el US podrían incluir técnicas para mejorar la capacidad de actuar con conciencia, mientras que las destinadas a reducir el UPI deberían mejorar la capacidad de los y las adolescentes de no juzgar sus experiencias internas.

Reconocimientos

Este trabajo recibió una subvención del Ministerio de Economía y Competitividad (Gobierno de España, Ref. PSI2015-68426-R), del País Vasco (Ref. IT982-16 y Ref. PI_2016_1_0023), y de BBVA (PR[18]_SOC_0096). Ninguno participó en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos, la redacción del manuscrito o la decisión de remitir el artículo para su publicación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran la inexistencia de conflicto de interés.

Referencias

- Apaolaza, V., Hartmann, P., D'Souza, C. y Gilsanz, A. (2019). Mindfulness, compulsive mobile social media use, and derived stress: The mediating roles of self-esteem and social anxiety. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 22, 388-396. doi:10.1089/cyber.2018.0681.
- Baer, R. A., Smith, G. T., Hopkins, J., Krietemeyer, J. y Toney, L. (2006). Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment*, 13, 27-45. doi:10.1177/1073191105283504.
- Baer, R. A., Smith, G. T., Lykins, E., Button, D., Krietemeyer, J., Sauer, S.,...Williams, J. M. G. (2008). Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment*, 15, 329-342. doi:10.1177/1073191107313003.
- Bava, S. y Tapert, S. F. (2010). Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychology Review*, 20, 398-413. doi:10.1007/s11065-010-9146-6.
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J.,...Devins, G. (2004). Mindfulness: A proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11, 230-241. doi:10.1093/clipsy/bph077.
- Bowen, S. y Enkema, M. C. (2014). Relationship between dispositional mindfulness and substance use: Findings from a clinical sample. *Addictive Behaviors*, 39, 532-537. doi:10.1016/j.addbeh.2013.10.026.
- Brown, K., West, A., Loverich, T. y Biegel, G. (2011). Assessing adolescent mindfulness: Validation of an Adapted Mindful Attention Awareness Scale in adolescent normative and psychiatric populations. *Psychological Assessment*, 23, 1023-1033. doi:10.1037/a0021338.
- Brownlie, E., Beitchman, J. H., Chaim, G., Wolfe, D. A., Rush, B. y Henderson, J. (2019). Early adolescent substance use and mental health problems and service utilisation in a school-based sample. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64, 116-125. doi:10.1177/0706743718784935.
- Calvete, E. y Estévez, A. (2009). Substance use in adolescents: The role of stress, impulsivity, and schemas related to lack of limits. *Adicciones*, 21, 49-56. doi:10.20882/adicciones.251.
- Calvete, E., Fernández-González, L., Echezarraga, A. y Orue, I. (2019). Dispositional mindfulness profiles in adolescents and their associations with psychological functioning and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones. *Journal of Youth and Adolescence*, 1-14. doi:10.1007/s10964-019-01128-6.
- Calvete, E., Gámez-Guadix, M. y Cortazar, N. (2017a). Mindfulness facets and problematic Internet use: A six-month longitudinal study. *Addictive Behaviors*, 72, 57-63. doi:10.1016/j.addbeh.2017.03.018.
- Calvete, E., Orue, I. y Sampedro, A. (2017b). Does the acting with awareness trait of mindfulness buffer the predictive association between stressors and psychological symptoms in adolescents? *Personality and Individual Differences*, 105, 158-163. doi:10.1016/j.paid.2016.09.055.
- Calvete, E. y Royuela-Colomer, E. (2016). Measurement of dispositional mindfulness in children and adolescents: A review of available self-report measures in Spanish. *Mindfulness & Compassion*, 1, 58-67. doi:10.1016/j.mincom.2016.11.001.

- Calvete, E., Sampedro, A. y Orue, I. (2014). Propiedades psicométricas de la versión española de la “Escala de atención y conciencia plena para adolescentes” (Mindful Attention Awareness Scale - Adolescents) (MAAS-A). *Psicología Conductual*, 22, 277-291.
- Caplan, S. E. (2010). Theory and measurement of generalized problematic Internet use: A two-step approach. *Computers in Human Behavior*, 26, 1089-1097. doi:10.1016/j.chb.2010.03.012.
- Cortazar, N. y Calvete, E. (2019). Dispositional mindfulness and its moderating role in the predictive association between stressors and psychological symptoms in adolescents. *Mindfulness*, 10, 2046-2059. doi:10.1007/s12671-019-01175-x.
- Cortazar, N., Calvete, E., Fernández-González, L. y Orue, I. (2020). Development of a short form of the Five Facet Mindfulness Questionnaire -Adolescents (FFMQ-A) for children and adolescents. *Journal of Personality Assessment*, 102, 641-652. doi:10.1080/00223891.2019.1616206.
- Dawson, J. F. (2018). *Interpreting Interaction Effects*. Recuperado de <http://www.jeremydawson.com/slopes.htm>.
- Desrosiers, A., Vine, V., Curtiss, J. y Klemanski, D. H. (2014). Observing nonreactively: A conditional process model linking mindfulness facets, cognitive emotion regulation strategies, and depression and anxiety symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 165, 31-37. doi:10.1016/j.jad.2014.04.024.
- Eisenlohr-Moul, T. A., Walsh, E. C., Charnigo, R. J., Lynam, D. R. y Baer, R. A. (2012). The “what” and the “how” of dispositional mindfulness. *Assessment*, 19, 276-286. doi:10.1177/1073191112446658.
- Fernández, A. C., Wood, M. D., Stein, L. A. R. y Rossi, J. S. (2010). Measuring mindfulness and examining its relationship with alcohol use and negative consequences. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 608-616. doi:10.1037/a0021742.
- Gámez-Guadix, M. y Calvete, E. (2016). Assessing the relationship between mindful awareness and problematic Internet use among adolescents. *Mindfulness*, 7, 1281-1288. doi:10.1007/s12671-016-0566-0.
- Gámez-Guadix, M., Orue, I. y Calvete, E. (2013a). Evaluation of the cognitive-behavioral model of generalized and problematic Internet use in Spanish adolescents. *Psicothema*, 25, 299-306. doi:10.7334/psicothema2012.274.
- Gámez-Guadix, M., Orue, I., Smith, P. K. y Calvete, E. (2013b). Longitudinal and reciprocal relations of cyberbullying with depression, substance use, and problematic internet use among adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 53, 446-452. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.03.030.
- Gómez, P., Rial, A., Braña, T., Golpe, S. y Varela, J. (2017). Screening of Problematic Internet Use among Spanish adolescents: Prevalence and related variables. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 20, 259-267. doi:10.1089/cyber.2016.0262.
- Greco, L. A., Baer, R. A. y Smith, G. T. (2011). Assessing mindfulness in children and adolescents: Development and validation of the Child and Adolescent Mindfulness Measure (CAMM). *Psychological Assessment*, 23, 606-614. doi:10.1037/a0022819.
- Guerra, J., García-Gómez, M., Turanzas, J., Cordón, J. R., Suárez-Jurado, C. y Mestre, J. M. (2019). A brief Spanish version of the Child and Adolescent Mindfulness Measure (CAMM). A dispositional mindfulness measure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 1355-1367. doi:10.3390/ijerph16081355.
- Hu, L. T. y Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6, 1-55. doi:10.1080/10705519909540118.
- Karyadi, K. A., VanderVeen, J. D. y Cyders, M. A. (2014). A meta-analysis of the relationship between trait mindfulness and substance use behaviors. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 1-10. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.07.014.
- Kassel, J. D., Greenstein, J. E., Evatt, D. P., Roesch, L. L., Veilleux, J. C., Wardle, M. C. y Yates, M. C. (2007). Negative affect and addiction. En M. Al’Absi (Ed.), *Stress and Addiction: Biological and Psychological Mechanisms* (pp. 171-189). Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Kircaburun, K., Griffiths, M. D. y Billieux, J. (2019). Trait emotional intelligence and problematic online behaviors among adolescents: The mediating role of mindfulness, rumination, and depression. *Personality and Individual Differences*, 139, 208-213. doi:10.1016/j.paid.2018.11.024.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2019). Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España. Recuperado de http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018-19_Informe.pdf.
- Preacher, K. J. y Coffman, D. L. (2006, May). Computing power and minimum sample size for RMSEA [Computer software]. Recuperado de <http://quantpsy.org/>.
- Quaglia, J. T., Braun, S. E., Freeman, S. P., McDaniel, M. A. y Brown, K. W. (2016). Meta-analytic evidence for effects of mindfulness training on dimensions of self-reported dispositional mindfulness. *Psychological Assessment*, 28, 803-818. doi:10.1037/pas0000268.
- Restrepo, A., Scheininger, T., Clucas, J., Alexander, L., Salum, G., Georgiades, K.,... Milham, M. (2020). Problematic Internet Use in children and adolescents: Associations with psychiatric disorders and impairment. *BMC Psychiatry*, 20, 1-11. doi:10.1186/s12888-020-02640-x 7.
- Robinson, J. M., Ladd, B. O. y Anderson, K. G. (2014). When you see it, let it be: Urgency, mindfulness and adolescent substance use. *Addictive Behaviors*, 39, 1038-1041. doi:10.1016/j.addbeh.2014.02.011.

- Royuela-Colomer, E. y Calvete, E. (2016). Mindfulness facets and depression in adolescents: Rumination as a mediator. *Mindfulness*, 7, 1092-1102. doi:10.1007/s12671-016-0547-3.
- Sala, M., Rochefort, C., Priscilla Lui, P. y Baldwin, A. S. (2020). Trait mindfulness and health behaviors: A meta-analysis. *Health Psychology Review*, 14, 345-393. doi:10.1080/17437199.2019.1650290.
- Sociedad Española de Epidemiología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (2000). A proposed measure of social class. *Atención Primaria*, 25, 350-363. doi:10.1016/S0212-6567(00)78518-0.
- Turanzas Romero, J. (2013). *Adaptación transcultural de la escala CAMM (Child and Adolescent Mindfulness Measure) y estudio preliminar de sus características psicométricas*. Master's Degree Final Project. Máster en Terapias Psicológicas de 3ª Generación Orientación Investigadora. Valencia: Valencian International University. doi:10.13140/RG.2.2.23873.35681.

Documento de consenso sobre asma y tabaquismo del Foro Autonómico de Asma de la SEPAR

Consensus document on asthma and smoking of the Regional Asthma Forum of SEPAR

FRANCISCO J. ÁLVAREZ-GUTIÉRREZ*, MARINA BLANCO-APARICIO**, JAIME SIGNES-COSTA***, ESTHER PASTOR-ÉSPLÁ****, JUAN L. GARCÍA-RIVERO*****, JOSÉ G. SOTO-CAMPOS*****, FRANCISCO J. CALLEJAS-GONZÁLEZ*****, PEDRO JOSÉ ROMERO-PALACIOS*****, JUAN A. RIESCO-MIRANDA*****, CARLOS A. JIMÉNEZ-RUIZ*****.

* Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

** Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.

*** Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

**** Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan De Alicante, Sant Joan d'Alacant, Alicante.

***** Servicio de Neumología, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria.

***** UGC de Neumología y Alergia, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera.

***** Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

***** Universidad de Granada, Granada.

***** Unidad de Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres.

***** Unidad Especializada en Tabaquismo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Resumen

La prevalencia de tabaquismo activo en adultos con asma es similar a la de la población general. El tabaquismo se asocia con un peor control clínico de la enfermedad, una disminución acelerada de la función pulmonar y una respuesta irregular a la terapia con glucocorticoides. El consumo de tabaco impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes asmáticos y provoca un incremento en el número de visitas y de hospitalizaciones por exacerbaciones. Además, el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, comorbilidades cardiovasculares y muerte en pacientes asmáticos. A pesar de todo ello, las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, se procedió a una revisión narrativa de la literatura para un consenso mediante metodología de grupo nominal desarrollada a lo largo del año 2019 para extraer recomendaciones prácticas que permitieran mejorar el diagnóstico y el tratamiento del asma en fumadores, así como el tratamiento del tabaquismo en asmáticos. Las conclusiones y recomendaciones fueron validadas en el congreso nacional de la SEPAR del mismo año. Entre las más relevantes, se incidió en la necesidad de abordar el tabaquismo en las personas con asma mediante consejo sanitario, tratamiento farmacológico y terapia conductual, al ser un factor que impacta negativamente en la sintomatología, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma. En el fumador con sospecha de asma, se debe evaluar la presencia de enfisema y el diagnóstico diferencial de otras enfermedades y considerar el impacto del tabaquismo en el resultado de las pruebas diagnósticas. También se concluye que el hábito tabáquico reduce la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, por lo que se recomienda terapia combinada con broncodilatadores.

Palabras clave: Asma; tabaquismo; tratamiento; consenso; recomendaciones.

Abstract

The prevalence of active smoking in adults with asthma is similar in the total population. Smoking is associated with worse clinical control of the disease, a rapid reduction of lung function and a variable response to corticoids. Tobacco consumption negatively affects the quality of life of asthmatic patients as well as increasing the number of medical visits and hospital admissions due to exacerbations. Moreover, smoking entails a higher risk of developing lung cancer, cardiovascular comorbidities and death in asthmatic patients. Nevertheless, current asthma guidelines do not include specific recommendations on the management of smoking asthmatic patients and the treatment of the smoking habit in this subpopulation. For this reason, a narrative review of the literature was carried out for consensus using a nominal group methodology developed throughout 2019 to extract practical recommendations that would allow the diagnosis and treatment of asthma in smokers, as well as the treatment of smoking in asthmatics, to be improved. The conclusions and recommendations were validated at the SEPAR national congress of the same year. Among the most relevant, the need to address smoking in people with asthma through health advice, pharmacological treatment and behavioral therapy was emphasized, as this is a factor that negatively impacts the symptoms, prognosis and response to asthma treatment. In smokers with suspected asthma, the presence of emphysema and the differential diagnosis of other diseases should be evaluated and the impact of smoking on the result of diagnostic tests should be considered. It is also concluded that smoking reduces the response to treatment with inhaled corticosteroids, which is why combined therapy with bronchodilators is recommended.

Keywords: Asthma; smoking; treatment; consensus; recommendations.

Recibido: Junio 2020; Aceptado: Marzo 2021.

Enviar correspondencia a:

Dr. Jaime Signes-Costa Miñana. Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

E-mail: jaimesignescosta@gmail.com

La prevalencia de tabaquismo activo en adultos con asma es similar a la de la población general (Cerveri et al., 2012). Además, se ha estimado que alrededor de la mitad de los asmáticos adultos son fumadores o exfumadores (Thomson, Chaudhuri y Livingston, 2004).

El tabaquismo provoca importantes efectos negativos en la sintomatología clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma (Polosa y Thomson, 2013). Asimismo, el hábito tabáquico se asocia con una mayor gravedad del asma y con una peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides (Polosa et al., 2013). En los casos más graves, contribuye a la obstrucción crónica del flujo aéreo, lo que provoca la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se asocia con un perfil clínico que se denomina solapamiento asma-EPOC (abreviado ACO, del inglés, asthma-COPD overlap) (Gelb, Christenson y Nadel, 2016).

Por otro lado, se ha observado cómo los fumadores activos, especialmente las mujeres o aquellos pacientes con rinitis alérgica, tienen un mayor riesgo de presentar asma, por lo que el tabaco podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Además, se ha comprobado que el cese del hábito tabáquico mejora la sintomatología y la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes asmáticos presentan una baja tasa de abandono del tabaco, lo que apunta a la necesidad de mejorar las estrategias dirigidas a tratar el tabaquismo en estos pacientes (Cerveri et al., 2012).

Las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, desde el Foro de Asma (FORASMA) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se determinó revisar la literatura disponible para elaborar este consenso de manejo con el panel de FORASMA.

Método

Se constituyó un Comité Coordinador (CC), compuesto por tres expertos (FJA, MBA y JSCM), que supervisó la calidad e idoneidad de los procesos y la metodología de consenso (Material suplementario). Se constituyó también un Grupo Elaborador de las Recomendaciones (GER), con siete expertos (EPE, JLGR, JGS, FJC, PJRP, JARM y CAJR), cuya principal función fue revisar y sintetizar en el manuscrito la evidencia disponible y formular conclusiones (C) y recomendaciones (R). Para validar las C y R formuladas, se constituyó un Grupo Validador de las Recomendaciones (GVR), formado por 54 expertos de diferentes Sociedades Autonómicas de especialistas en neumología.

Se realizó una búsqueda no sistemática de literatura en las bases de datos PubMed y Scopus, limitada a artículos de los últimos 10 años en inglés o español que versaran sobre los bloques temáticos a tratar en este trabajo: impacto del

tabaquismo en el desarrollo y clínica del asma, impacto del estatus fumador en el diagnóstico diferencial e interpretación de pruebas diagnósticas, en el pronóstico y en el seguimiento; y tratamiento del asma en el fumador y del hábito tabáquico en las personas asmáticas. Para todo ello las palabras clave base fueron tobacco, smoking y/o asthma, combinados con otros términos y sus sinónimos para refinar las búsquedas (diagnosis, treatment/therapy, prognosis, smoking cessation, inhaled toxic substances, cannabis, passive smoking, e-cigarette etc.) Los resultados de la búsqueda fueron revisados y discutidos por el GER con la finalidad de identificar la evidencia más relevante con respecto al manejo del asma en personas fumadoras. A partir de esta revisión y las conclusiones de la discusión, el GER elaboró unas C y R que se valoraron en una reunión presencial del Foro de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2019, que constituía el GVR. Las recomendaciones se debatieron en sala y los integrantes del GVR expresaron su grado de acuerdo o desacuerdo, con una escala del 1 al 4 (siendo 1 muy en desacuerdo y 4 muy de acuerdo). En la primera ronda se valoraron todas las C y R realizadas por el GER, se agregaron los resultados y se calcularon los porcentajes de acuerdo de los votos de 1 y 2 (desacuerdo) y de 3 y 4 (acuerdo). Las R/C que obtuvieron más del 70% de acuerdo se consideraron consensuadas. Aquellas C o R que obtuvieron entre el 35% y el 70% de acuerdo y las que tuvieron el 35% o menos de los votos se consideraron dudas o discrepancias, respectivamente, y fueron debatidas para revisión posterior. Se recogieron recomendaciones adicionales propuestas por los panelistas. Las propuestas modificadas y añadidas fueron votadas por el GVR en una segunda ronda mediante un sistema de televotación on-line.

Finalmente, el CC y el GER redactaron el manuscrito, que fue sometido a sucesivas revisiones por este mismo grupo hasta aprobación final por todos los firmantes.

El tabaquismo como factor de riesgo de desarrollo del asma

El efecto del tabaquismo en la etiología del asma en adultos es todavía materia de debate (Bakakos, Kostikas y Loukides, 2016). En la mayoría de los estudios longitudinales, el hábito tabáquico es un factor de riesgo de aparición de asma (riesgo relativo desde 1,4 hasta 3,0) (Coogan et al., 2015; Godtfredsen, Lange, Prescott, Osler y Vestbo, 2001; Lundback, Ronmark, Jonsson, Larsson y Sandstrom, 2001; Pallasaho et al., 2011; Plaschke et al., 2000; Toren, Olin, Hellgren y Hermansson, 2002; Vignoud et al., 2011). No obstante, existen publicaciones en las que no se ha identificado esta asociación (Anto et al., 2010; Ekerljung et al., 2008; Huovinen, Kaprio y Koskenvuo, 2003; Toren et al., 2011).

Relación con el género

Otros trabajos limitan esta relación al género femenino. De modo que se observa una mayor incidencia de asma en mujeres fumadoras (Nakamura et al., 2009; Piipari, Jaakkola, Jaakkola y Jaakkola, 2004). Sin embargo, existen trabajos con evidencia contradictoria. Por un lado, se determinó en población canadiense que las mujeres fumadoras tenían una prevalencia de asma un 70% mayor que las no fumadoras, y que la interacción entre el tabaquismo y el asma era más importante en mujeres menores de 25 años y en fumadoras de mayor intensidad (Chen, Dales, Krewski y Breithaupt, 1999). Por el contrario, en Japón se observó una relación entre el tabaquismo y el inicio del asma solo en hombres (Nakamura et al., 2009). El informe anual de la Dirección General de Salud Pública de los Estados Unidos (Department of Health and Human Services, 2014) concluye que existe evidencia suficiente para inferir una relación causal entre el tabaquismo y las exacerbaciones del asma en adultos, pero no entre el tabaquismo activo y la incidencia de asma.

Algunos estudios indican que también los exfumadores presentan un riesgo aumentado de asma, determinado en 1,34 en hombres y un 2,38 en mujeres (Piipari et al., 2004). Sin embargo, otros trabajos no apoyan este dato (Polosa et al., 2014).

Relación con la atopia y la rinitis

La asociación entre el tabaquismo y el asma puede verse modificada por la presencia de atopia. En la Encuesta de Salud Pública de la Comunidad Europea (European Community Respiratory Health Survey [ECRHS]) (Anto et al., 2010), la frecuencia de asma en adultos atópicos fue mayor entre los fumadores, en comparación con los no fumadores (Odds ratio [OR]: 1,45; 95% intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,81-2,61), mientras que se observó la tendencia opuesta para los no atópicos (OR: 0,67; IC 95%: 0,40-1,15). Sin embargo, en un estudio sueco (Plaschke et al., 2000), aunque la probabilidad de aparición de asma aumentaba entre los atópicos fumadores (OR: 1,8; IC 95%: 0,8-4,2) con respecto a los no fumadores, esta fue aún mayor entre los pacientes no atópicos frente a los atópicos (OR: 5,7; IC 95%: 1,7-19,2). Por otro lado, en una cohorte de pacientes italianos se observó un aumento del riesgo de asma entre fumadores con rinitis alérgica (Polosa et al., 2008).

Tabaquismo pasivo y asma en niños y adolescentes

El tabaquismo pasivo es un factor de riesgo de desarrollo del asma en los niños (Gilliland et al., 2006; Kalliola et al., 2013). En una revisión sistemática y metaanálisis de 76 estudios se obtuvo un incremento del riesgo de asma en niños expuestos al tabaco pre o postnatal del 21 al 85% (Burke et al., 2012). De hecho, el consumo de tabaco durante el embarazo puede aumentar el riesgo de asma en la descendencia (Gilliland, Li y Peters, 2001; Neuman et al., 2012) y

es destacable que aproximadamente el 50% de las mujeres embarazadas no dejan el tabaco durante ese periodo (Schneider, Huy, Schutz y Diehl, 2010). Dos grandes estudios longitudinales con seguimiento de 14 y 20 años respectivamente han demostrado la relación entre el asma y la exposición prenatal a los tóxicos del tabaco (Grabenherrich et al., 2014; Hollams, de Klerk, Holt y Sly, 2014). Además, se ha descrito que el 41% de los niños asmáticos en España son fumadores pasivos en su medio familiar; esto empeora su situación basal y aumenta la frecuencia de las crisis asmáticas con visita a urgencias (Lopez Blazquez, Perez Moreno, Vigil Vazquez y Rodriguez Fernandez, 2018).

Finalmente, el tabaquismo aumenta el riesgo de asma entre los adolescentes, especialmente en aquellos sin atopia y en los que han sido expuestos al tabaquismo materno durante el embarazo (Chen et al., 1999). Los adolescentes que fuman más de 300 cigarrillos/año tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar asma (OR 3,9; IC 95%: 1,7-8,5) que los no fumadores (Gilliland et al., 2006).

En la Tabla 1 se resumen los efectos clínicos y funcionales del tabaquismo en el asma. En relación con todo lo anterior, se consensuaron las conclusiones y recomendaciones resumidas en la Tabla 2.

Diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores

Las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones terapéuticas específicas para los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, es necesario comprender mejor las particularidades del asma en pacientes fumadores, además de cuál es el tratamiento más eficaz para estos pacientes.

Diagnóstico ¿cómo afecta el tabaquismo al diagnóstico de asma y el ACO?

La medida de la función pulmonar, sobre todo la reversibilidad de la obstrucción, sirve para confirmar el diagnóstico de asma (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0). Se trata de una prueba con una alta especificidad, pero baja sensibilidad, por lo que un resultado negativo obliga a realizar más pruebas. Sin embargo, en un contexto clínico compatible, un resultado positivo asegura en gran medida un diagnóstico de asma.

La posibilidad de obtener una respuesta broncodilatadora en pacientes fumadores puede estar obstaculizada por el consumo de tabaco. A veces esta respuesta se evalúa tras un tratamiento con corticoides inhalados a altas dosis. En ese sentido, se ha observado que el tratamiento con 1000 µg de propionato de fluticasona diariamente durante 3 semanas en asmáticos fumadores activos de cigarrillos no produjo cambios significativos en el flujo espiratorio máximo (PEF) de la mañana, el valor medio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la PC20

Tabla 1. Resumen de los efectos clínicos y funcionales del tabaquismo en el asma. Modificada de (Polosa et al., 2013).

Efectos adversos del tabaquismo en el asma	Detalle de los efectos
Aumento de la prevalencia de asma	Alta prevalencia, sobre todo en mujeres fumadoras comparadas con no fumadoras (en especial menores de 25 años). La relación entre tabaquismo y género es más evidente en grandes fumadores comparados con fumadores más escasos o no fumadores (relación dosis-efecto).
Incidencia de asma	El tabaquismo es un factor predictor alto del desarrollo de nuevos casos de asma en pacientes adultos alérgicos (rinitis alérgica) con un efecto claro de dosis-respuesta a la exposición al tabaco.
Aumento de la morbilidad y mortalidad	Los asmáticos fumadores tienen un alto riesgo de presentar síntomas más graves, más exacerbaciones y peor calidad de vida, así como un aumento de los ataques graves de asma y elevada mortalidad.
Aumento de la gravedad del asma	Fumar y la duración del tabaquismo están estrechamente relacionados, de forma dependiente de la dosis, con el nivel de gravedad del asma. La asociación más estrecha con la gravedad se ha observado en fumadores de ≥ 20 paquetes/año.
Asma no controlada	La relación entre tabaquismo y mal control del asma ha sido descrita en estudios poblacionales y en estudios controlados.
Descenso acelerado de la función pulmonar	El descenso de función pulmonar está acelerado en asmáticos fumadores comparados con no fumadores con asma, aunque también hay algunos estudios negativos.
Persistencia de obstrucción al flujo aéreo	Una proporción de fumadores con asma desarrollan OCFA.
Insensibilidad a los glucocorticoides	Los pacientes asmáticos fumadores son menos sensibles al efecto beneficioso de los glucocorticoides, en relación con síntomas respiratorios y función pulmonar, independientemente de la vía de administración del tratamiento.

Tabla 2. Conclusiones y recomendaciones sobre el tabaquismo como factor de riesgo de desarrollo de asma.

- El tabaquismo debe ser abordado en pacientes asmáticos, ya que puede condicionar la sintomatología clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma.
- El tabaquismo, sobre todo en la mujer, es un factor de riesgo para desarrollar asma y se correlaciona con el consumo acumulado de tabaco.
- Los pacientes con rinitis alérgica fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar asma bronquial.
- El consumo de tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de asma para la descendencia, por lo que es fundamental su prevención y tratamiento.
- El tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de asma en niños y en adolescentes e incrementa la gravedad de esta enfermedad, si ya la padecen.

tras provocación con metacolina (Chalmers et al., 2002). En cuanto a la respuesta broncodilatadora tras tratamiento con esteroides orales, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado evaluó a los fumadores activos, exfumadores y asmáticos nunca fumadores tras la toma de prednisolona (40 mg diariamente) o placebo durante 2 semanas. Los pacientes nunca fumadores mostraron una mejora significativa en el FEV₁ (237 ml) y del PEF de la mañana (36,8 L/min). No hubo cambios significativos en ninguna de las puntuaciones de control de síntomas para los fumadores y en los sujetos que eran exfumadores, y el tratamiento con prednisolona solo condujo a una mejora en la PEF de la mañana y la noche (29,1 y 52,36 L/min respectivamente) (Chaudhuri et al., 2003).

Utilidad del FENO en el diagnóstico del asma en fumadores

Diversos autores apuntan a que los valores de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) podrían servir como una herramienta diagnóstica sensible y específica. Recientemente, se ha descrito que la combinación de los resultados de FEV₁ y FENO proporcionan una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma (Giovannelli et al., 2016). De acuerdo con esto, el registro de una FENO elevada resulta muy compatible con el diagnóstico de asma, especialmente en pacientes con obstrucción ventilatoria.

Sin embargo, existe cierta controversia acerca de cuáles son los valores de referencia de la FENO en pacientes fumadores. El punto de corte se ha establecido en 50 partes por billón (ppb) en adultos (Dweik et al., 2011). De acuerdo con la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0), el valor de FENO es especialmente sensible y específico para el diagnóstico del asma en pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados (GCI), especialmente si se asocia con un FEV₁ reducido. No obstante, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

En la mayoría de los estudios se ha observado que los valores de FENO son más bajos en fumadores activos que en pacientes asmáticos no fumadores (Giovannelli et al., 2016). El valor de corte para pacientes fumadores un 30% más bajo se asocia con una especificidad del 90% (22 vs. 31 ppb) y una sensibilidad del 90% (7 vs. 10 ppb) (Malinovsky, Backer, Harving y Porsbjerg, 2012). Sin embargo, esto podría aplicarse en pacientes asmáticos alérgicos, pero no en aquellos sin atopia (Rouhos et al., 2010). Los niveles de FENO pueden discriminar el diagnóstico de asma en alérgicos vs. no atópicos, pero solo en pacientes no fumadores (Giovannelli et al., 2016).

En pacientes asmáticos fumadores pasivos y activos se ha observado una reducción del FENO (Jacinto, Malinovsky,

Janson, Fonseca y Alving, 2017), de modo que el tabaquismo pasivo también debe ser considerado a la hora de emplear el FENO como un criterio diagnóstico de asma (Nadif et al., 2010). Los valores pueden asociarse con un recuento de eosinófilos en el esputo $\geq 3\%$, aunque se debe tener en cuenta la dosis de GCI, el grado de tabaquismo del paciente y la atopía. En un estudio retrospectivo (Schleich et al., 2010), los valores de FENO que discriminaban y predecían una eosinofilia $>3\%$ en esputo fueron de ≥ 41 ppb. La sensibilidad fue del 65% y la especificidad del 79% y hubo una tendencia hacia un umbral más bajo en los pacientes fumadores (27 ppb) en comparación con los no fumadores. Finalmente, en pacientes con EPOC, los valores de FENO son capaces de discriminar entre diferentes tipos de pacientes (Alcázar-Navarrete, Romero-Palacios, Ruiz-Sancho y Ruiz-Rodríguez, 2016) y están asociados con la presencia de eosinófilos en esputo (Chou et al., 2014), un hallazgo característico del ACO. En un estudio transversal realizado en nuestro país, los niveles de FENO se encontraban elevados en los pacientes definidos como ACO, con un punto de corte de 20 ppb para el diagnóstico de ACO (Alcázar-Navarrete et al., 2016). Por ello, se concluye que el FENO puede ser un marcador accesible para la detección del ACO en pacientes con EPOC, lo que añade un valor clínico a la determinación de eosinófilos en sangre periférica.

Perfil inflamatorio en pacientes asmáticos fumadores

Los pacientes asmáticos fumadores presentan una disminución en los eosinófilos y un mayor número de mastocitos en la submucosa de la pared. Además, presentan mayor remodelado de las vías respiratorias, con un aumento del grosor epitelial y la hiperplasia de las células caliciformes. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el tabaco modifica la inflamación de las vías respiratorias no se conocen en la actualidad. Del mismo modo, no se conoce el mecanismo subyacente a la reducción de la respuesta a los glucocorticoides (Fattahi et al., 2011).

Se ha descrito una fuerte asociación entre los niveles de eosinófilos y el riesgo de presentar un ingreso hospitalario en pacientes sin historia de tabaquismo (hazard ratio [HR]: 2,16; IC 95%: 1,27-3,68; $p = 0,005$), pero no en pacientes fumadores activos (HR: 1,00; IC 95%: 0,49-2,04; $p = 0,997$) (Kerkhof et al., 2018). En un análisis de datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (N = 3162 pacientes con asma y eosinofilia entre 6 y 64 años), se obtuvo que unos valores más altos de eosinófilos implicaban un mayor número de agudizaciones asmáticas en niños, pero no en adultos (Tran, Khatri, Ke, Ward y Gossage, 2014). Se cree que el hábito tabáquico influye en estos resultados, ya que más de la mitad de los adultos se declararon fumadores o exfumadores. Por tanto, el hábito tabáquico ejerce un efecto supresor de la inflamación eosinofílica (van der Vaart, Postma, Timens y ten Hacken, 2004).

Además, se ha comprobado que los pacientes asmáticos no fumadores con altos niveles de eosinófilos presentan un mayor riesgo de sufrir una nueva agudización. En el estudio de (Kerkhof et al., 2018) se monitorizó a 2613 pacientes asmáticos y se comprobó que aquellos pacientes que tenían niveles altos de eosinófilos ($\geq 0,35 \times 10^9$ céls./L), presentaban un mayor riesgo de nuevas agudizaciones especialmente si eran no fumadores o ex-fumadores (HR: 1,84; IC 95%: 1,20-2,80; $p = 0,005$) pero no si eran fumadores activos (HR: 0,88; IC 95%: 0,44-1,76; $p = 0,73$).

Pronóstico y seguimiento

El hábito tabáquico se ha asociado con un aumento de la gravedad del asma, peor calidad de vida, una pérdida acelerada de la función pulmonar y una peor respuesta al tratamiento con corticoides. Asimismo, los pacientes asmáticos fumadores realizan un mayor número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones.

En un estudio donde se incluyó a 760 pacientes con asma grave fumadores y no fumadores (Thomson et al., 2013), los pacientes fumadores activos tenían menores puntuaciones en el cuestionario de control de asma (del inglés, asthma control questionnaire [ACQ]) comparados con los no fumadores, además de un mayor número de visitas médicas y a servicios de urgencias en el año previo. Adicionalmente, los pacientes fumadores tenían una peor puntuación en la escala EuroQol y una mayor puntuación en la escala HAD (del inglés, Hospital Anxiety And Depression Scale) lo que demuestra un mayor grado de estrés emocional.

La evidencia actual constata que los fumadores activos con asma presentan síntomas más graves y peor control de la enfermedad que los pacientes con asma que nunca han fumado (McCoy et al., 2006; Pedersen et al., 2007; Polosa et al., 2011; Schatz, Zeiger, Vollmer, Mosen y Cook, 2006; Siroux, Pin, Oryszczyn, Le Moual y Kauffmann, 2000; Thomson et al., 2013; Westerhof et al., 2014). Además, se ha observado que los exfumadores tienen también un peor control de la enfermedad, en comparación con los pacientes que nunca han fumado (Pedersen et al., 2007).

De manera adicional, tanto el tabaquismo activo como el pasivo aumentan las tasas de ingresos hospitalarios y empeoran la calidad de vida de los pacientes asmáticos (Sippel, Pedula, Vollmer, Buist y Osborne, 1999). Además, la tasa de mortalidad es mayor entre los fumadores activos con asma que entre los que nunca han fumado (Marquette et al., 1992).

Función pulmonar en pacientes fumadores

El asma bronquial puede provocar una pérdida acelerada de la función pulmonar, aunque la pérdida es mucho más rápida en asmáticos fumadores comparado con no asmáticos y asmáticos no fumadores (Apostol et al., 2002; Grol et al., 1999; Hancox, Gray, Poulton y Sears, 2016). Por otro lado, la combinación de tabaquismo activo y asma

tiene un efecto sinérgico (Lange, Parner, Vestbo, Schnohr y Jensen, 1998) o aditivo en cuanto al descenso del FEV₁ (James et al., 2005). Se ha determinado que en pacientes asmáticos diagnosticados de novo, el tabaquismo reduce el FEV₁ en una proporción de 69 ml por 100/año en fumadores y en un 1,5% para el cociente FEV₁/FVC (capacidad vital forzada) (Jaakkola et al., 2019) Finalmente, en pacientes con asma el tabaquismo activo representaba un descenso anual en la FEV₁ de 58 ml con respecto a 33 ml para los no fumadores (Lange, Colak, Ingebrigtsen, Vestbo y Marott, 2016).

Se estima que aproximadamente un 20% de los pacientes con asma o con EPOC presenta ACO. Para evaluar el efecto de la pérdida de función pulmonar de pacientes con ACO, además del riesgo de exacerbaciones y de mortalidad, los autores del CCHS realizaron un estudio posterior con la misma cohorte de pacientes (Lange et al., 2016). Como resultado, los pacientes con ACO y asma de inicio tardío experimentaron una disminución del FEV₁ de 49,6 ml/año, que era significativamente mayor a la de los pacientes con ACO de inicio de asma precoz, a los pacientes con EPOC (39,5 ml/año) o a los pacientes sanos no fumadores. Los autores concluyen que los pacientes con ACO presentan peor pronóstico, pero este depende de la edad de diagnóstico del asma, siendo peor en pacientes con diagnóstico de asma después de los 40 años. Esto implica la necesidad de un seguimiento estrecho de estos pacientes con el objetivo de prevenir el deterioro rápido de la función pulmonar y de las exacerbaciones. Según el trabajo de (Tommola et al., 2016), en el que analizó a lo largo de 12 años la función pulmonar de pacientes fumadores vs. no fumadores con diagnóstico reciente de asma, se observó que aquellos pacientes con un consumo acumulado >10 p/a (paquete/año) presentaban una pérdida acelerada de la función pulmonar.

Control clínico del asma y morbimortalidad en pacientes fumadores

En lo referente al control clínico, se ha relacionado el hábito tabáquico con un mal control del asma a largo plazo. En el Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) (Tuomisto et al., 2016) se incluyó a pacientes con un diagnóstico reciente de asma de inicio tardío (N = 203) que se siguieron durante 12 años. En este tiempo, se determinó que el 34% de los pacientes estaban controlados, el 36% parcialmente controlados y el 30% mal controlados. El porcentaje de fumadores activos fue mayor en el grupo de control parcial (60,8%) y mal control (61,7%), que en el de pacientes controlados (36,2%). Un peor control del asma se asociaba con el género masculino, una edad más avanzada, dosis altas de GCI o combinación con un beta-agonista de larga duración (del inglés long-acting β -agonist [LABA]), e historia de tabaquismo. Cada aumento en 10 paquetes/año, incrementaba el riesgo de presentar un peor control del

asma (OR: 1,82; IC 95%: 1,06-3,12; p = 0,03). En otro estudio en el que se incluía a 200 pacientes y con un seguimiento de 2 años, se demostró que el tabaquismo, con >10 p/a, era el factor predictivo independiente más importante de la gravedad del asma (Loymans et al., 2016).

En el Copenhagen General Population Study (Colak, Afzal, Nordestgaard y Lange, 2015) se realizó un análisis prospectivo en el cual de todos los individuos estudiados (N = 94 079), el 6% tenía asma (2304 no fumadores, 2467 exfumadores, y 920 fumadores activos). Para los pacientes asmáticos, el HR para las exacerbaciones de asma fue de 11 (IC 95%: 5,8–22,0) en no fumadores, de 13 (IC 95%: 6,2–29,0) en exfumadores y de 18 (IC 95%: 8,2–39,0) en fumadores activos. Cabe destacar que solo se producía un aumento de riesgo de cáncer de pulmón, comorbilidades cardiovasculares y muerte en pacientes fumadores con asma. De esta manera, se demostró que el tabaquismo es el factor principal de mal pronóstico en pacientes con asma, por lo que se ha incluido en un modelo predictivo de exacerbaciones (Loymans et al., 2016).

Tabaquismo y uso de recursos en pacientes asmáticos

Por otro lado, el hábito tabáquico predice una mayor frecuencia de visitas a urgencias y un aumento de mortalidad en pacientes con antecedente de agudización que han precisado ventilación mecánica (Marquette et al., 1992). Un estudio con 344 pacientes asmáticos (Kauppi, Kupiainen, Lindqvist, Haahtela y Laitinen, 2014) demostró que el riesgo de necesitar una visita a urgencias era mayor en pacientes fumadores (HR: 3,9) o exfumadores (HR 1,8) comparado con los no fumadores. En un análisis multivariante, los factores de riesgo independientes fueron el tabaquismo activo (HR 3,6), una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (HR 2,5) y un FEV₁ <65% (HR 2,2).

Pronóstico del ACO

Se ha evaluado la mortalidad y la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con ACO comparado con pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo y pacientes con EPOC (Kurahima et al., 2017). Como resultado, se obtuvo un mejor pronóstico en pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo que en pacientes con ACO y pacientes con EPOC, siendo mejor en pacientes ACO que en pacientes con EPOC. En un estudio poblacional (Diaz-Guzman, Khosravi y Mannino, 2011) en 15 203 individuos, se observó la coexistencia de asma y EPOC en 357 sujetos (2,7%), EPOC en 815 (5,3%), y asma en 709 (5,3%). La presencia de ambas entidades (asma y EPOC) se asoció a una mayor obstrucción de la vía aérea, así como a un mayor riesgo de mortalidad (HR = 1,83) a lo largo del seguimiento de estudio.

Considerando toda la evidencia anterior, el GVR consensuó las conclusiones y recomendaciones mostradas en la Tabla 3 en relación con el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores.

Tabla 3. Conclusiones y recomendaciones sobre diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores.

- El tabaquismo favorece la pérdida de función pulmonar en el paciente asmático, especialmente si el consumo acumulado es mayor de 10 a/p y si el diagnóstico del asma es después de los 40 años.
- En todos aquellos pacientes asmáticos fumadores, con obstrucción grave y no totalmente reversible, se recomienda evaluar la presencia de enfisema mediante un estudio de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la determinación sérica de alfa-1-antitripsina (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0).
- En aquellos pacientes asmáticos fumadores, con obstrucción grave y no totalmente reversible, se recomienda realizar una tomografía axial computarizada (TAC), de manera que se descarten otras enfermedades que puedan simular asma y no lo sean (tumores, bronquiolititis, bronquiectasias, síndrome Churg-Strauss, etc.) (Chung et al., 2014; Comité Ejecutivo de GEMA 5.0)
- En el estudio diagnóstico de un paciente asmático, se debe tener en cuenta que los valores de FENO (examen del óxido nítrico exhalado) pueden ser hasta un 30% más bajos en pacientes fumadores que en no fumadores.
- En el estudio diagnóstico de un paciente asmático, se debe tener en cuenta que la exposición a aire contaminado por humo de tabaco (tabaquismo pasivo) también se asocia con valores menores de FENO.
- Durante el diagnóstico del asma, se debe tener en cuenta que los pacientes fumadores presentan alteración del perfil inflamatorio en sangre y esputo, con menor proporción de eosinófilos y datos de inflamación neutrofílica.
- Los pacientes asmáticos fumadores presentan un peor control clínico de la enfermedad, un mayor riesgo de exacerbaciones, de enfermedades cardiovasculares y una mayor mortalidad.
- Los pacientes con asma, obstrucción al flujo aéreo e historia de tabaquismo > 10 p/a (pacientes considerados ACO) presentan mayor mortalidad y riesgo de exacerbaciones que los pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo, pero con un consumo acumulado de tabaquismo <10p/a.

Tabla 4. Conclusiones y recomendaciones sobre el tratamiento del asma en pacientes fumadores.

- El paciente asmático fumador tiene peor respuesta al tratamiento con corticoides inhalados.
- En pacientes asmáticos fumadores, la terapia combinada (corticoesteroides inhalados + broncodilatadores) es más eficaz en la mejora de los síntomas que la terapia basada únicamente en corticoesteroides inhalados.
- Los pacientes asmáticos fumadores se benefician del tratamiento con anticolinérgicos en mayor medida que los asmáticos no fumadores.

Tratamiento del asma en pacientes fumadores y exfumadores

Retos en el tratamiento del asma en pacientes fumadores y exfumadores

El principal problema que se plantea en pacientes asmáticos fumadores es que la respuesta terapéutica a los GCI se ve reducida por el tabaco, lo que conlleva que el control de los síntomas del asma sea deficiente (Thomson, 2018). De hecho, se ha propuesto que el efecto de la terapia con GCI en asmáticos fumadores se evalúe considerando múltiples indicadores, ya que la observación de un solo resultado clínico puede sugerir que el tratamiento no es eficaz (Hayes, Nuss, Tseng y Moody-Thomas, 2015).

Los mecanismos inflamatorios involucrados en la respuesta al tratamiento no están claros en la actualidad, pero se sabe que el tabaco provoca un aumento de las células CD8 y de los neutrófilos, lo que podría alterar la respuesta al tratamiento. El principal mecanismo propuesto para la reducción de esta respuesta es la disminución de la actividad del sistema enzimático de la histona desacetilasa 2 (HDAC2). Por este motivo, se está estudiando la eficacia de varios potenciadores de HDAC2, que incluyen la teofilina en dosis bajas, para el tratamiento de los pacientes asmáticos fumadores. También se están desarrollando terapias antiinflamatorias que incluyen inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) e inhibidores de p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Spears, Cameron, Chaudhuri y Thomson, 2010; Thomson, 2018).

El GVR alcanzó un total consenso en las recomendaciones relacionadas con este apartado, mostradas en la tabla 4.

Influencia del hábito tabáquico en la respuesta a los corticoides inhalados

Existen múltiples estudios que comparan los distintos GCI en pacientes asmáticos fumadores y exfumadores. Destaca el estudio OLIVIA, que compara el tratamiento con GCI de partículas extrafinas con los GCI de partículas no extrafinas en pacientes fumadores asmático. Sin embargo, no se observan diferencias en cuanto a eficacia y seguridad para estos tratamientos (Cox et al., 2017).

Por último, se ha demostrado que el humo del tabaco aumenta la replicación vírica (Feldman y Anderson, 2013), mientras que los glucocorticoides inhalados protegen contra la inflamación de las vías respiratorias inducida por rinovirus, pero no contra la replicación viral (Bochkov et al., 2013), lo que podría explicar en parte la mala respuesta del tratamiento entre los fumadores.

Influencia del hábito tabáquico en la respuesta a los broncodilatadores (combinación corticoides y broncodilatadores)

Se cree que los pacientes asmáticos fumadores pueden comportarse como pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este hecho hace que algunos estudios hayan planteado la posibilidad de considerar los agentes anticolinérgicos para el tratamiento de estos pacientes (Ahmad y Singh, 2010).

Tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos fumadores

Existe evidencia que apunta a que los pacientes asmáticos necesitan un abordaje diferente al resto de los fumadores en el tratamiento del tabaquismo. Alrededor del 25% de los asmáticos son fumadores y entre un 8 y un 35% de ellos lo niegan en la entrevista con el profesional sanitario. Por ello, en los pacientes asmáticos, la entrevista sobre tabaquismo siempre debe ser validada bioquímicamente (mediante una cooximetría o la determinación de cotinina en líquidos corporales) (de Granda-Orive et al., 2001). Además, se debe tener en cuenta que, a pesar de que la mayoría son conscientes de la necesidad de dejar de fumar, a menudo les resulta difícil lograrlo (Perret, Bonevski, McDonald y Abramson, 2016; Saba, Dan, Bittoun y Saini, 2014), por lo que la intervención terapéutica debe ajustarse a sus características. Algunos datos sugieren que las personas con asma comienzan a fumar a una edad más temprana (Avallone et al., 2013). Además, aunque los intentos de dejar de fumar pueden ser más frecuentes en los fumadores con asma, son de menor duración que en los no asmáticos (Vozoris y Stanbrook, 2011).

La motivación para un asmático será diferente a un fumador sano o sin esta patología y vendrá influenciada por la edad, el nivel educacional y el miedo a las exacerbaciones (Tankut, Mowls y McCaffree, 2015). Algunos estudios han demostrado que los pacientes asmáticos tienen un mayor nivel de ansiedad y esto puede acarrear un mayor riesgo de exacerbaciones (McLeish, Farris, Johnson, Bernstein y Zvolensky, 2015). Por otro lado, se observa que el síndrome de abstinencia en asmáticos es más prolongado e intenso, lo que puede suponer un mayor riesgo de recaída. Es por ello por lo que se recomiendan tratamientos más prolongados y específicos, con un mayor nivel de intensidad (McLeish, Farris, Johnson, Bernstein y Zvolensky, 2016). También se ha observado un mayor grado de dependencia nicotínica en las mujeres asmáticas comparado con mujeres sin esta patología (Vozoris et al., 2011).

Las recomendaciones actuales apuntan a intervenciones específicas e intensivas que transmitan al paciente la relación entre el tabaco y una peor evolución clínica, un mayor número de crisis y agudizaciones y un empeoramiento de la función pulmonar. Además, se debe introducir el concepto de alcanzar una edad pulmonar más baja mediante el cese del hábito tabáquico (Perret et al., 2016).

El tratamiento del tabaquismo debe ofrecerse a todo paciente fumador que esté en condiciones y disposición de dejar de fumar.

La combinación del asesoramiento psicológico y el tratamiento farmacológico constituye la mejor forma de abordar el tratamiento del tabaquismo en los asmáticos fumadores (Cahill, Stevens, Perera y Lancaster, 2013; Guichenez, Underner y Perriot, 2019; Jimenez-Ruiz et al., 2015; Perret et al., 2016; Rigotti, 2013). A continuación describimos ambos ámbitos desde un punto de vista práctico.

Aspectos generales del asesoramiento

El asesoramiento que se oferte a estos fumadores debe comprender los siguientes aspectos (Jimenez-Ruiz et al., 2015):

1. Una explicación de la íntima relación entre tabaquismo y asma que ha de ser comunicada de forma empática y comprensiva con la actitud del paciente. El profesional sanitario debe explicar claramente al fumador que dejar de fumar es la medida sanitaria más eficaz para controlar su proceso patológico
2. Los fumadores deben ser alertados sobre la necesidad de que busquen un día (el día D), a partir del cual deberán dejar de fumar. Es muy recomendable que elijan un día que se prevea que vaya a ser tranquilo, con pocas situaciones alto riesgo y en el que el sujeto se muestre dispuesto a hacer un serio esfuerzo por no fumar en absoluto.
3. El fumador o fumadora debe identificar aquellas situaciones de la vida diaria que más asocia con el consumo de tabaco. De esta forma, tratara de evitarlas a partir del día D. En caso de que sean inevitables, él o ella pensará en desarrollar conductas alternativas al consumo de tabaco en dichas circunstancias.
4. Los fumadores deben ser informados de los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia que pueden padecer como consecuencia del abandono del tabaco y su evolución. En este sentido, es fundamental comunicar al fumador que el síndrome de abstinencia tiene una duración de aproximadamente 8-12 semanas y que los síntomas son intensos y numerosos durante las primeras 4-6 semanas. La utilización de tratamiento farmacológico es clave para controlar dichos síntomas y ayuda a evitar recaídas y a tener éxito en el intento de abandono (Leone et al., 2020).

Abordaje psicológico

Es muy recomendable combinar varias técnicas para este grupo de fumadores, con el fin de intervenir sobre los diferentes factores que mantienen el consumo de tabaco. Se pueden utilizar tanto técnicas conductuales como técnicas cognitivo-conductuales (Becoña, 2004; Fernández Castillo y Esteban de la Rosa, 2017; Lancaster y Stead, 2017; Perret et al., 2016).

- Desde el modelo conductual se proponen varias técnicas de afrontamiento: a) el control estimular, que consiste en romper la asociación entre estímulos externos y la conducta de fumar para facilitar la deshabitación; b) la desensibilización sistemática, mediante la cual el paciente debe de exponerse a situaciones de "riesgo" de menor a mayor dificultad para él; y c) el refuerzo en la conducta de abstinencia y que el paciente aprenda a felicitarse y a

premiarse. Para ello, es importante no reforzar las conductas indiscriminadamente, sino solo aquellas que ayuden a mantener abstinencia. Se debe evitar que el refuerzo sea comida (Becoña, 2004; Fernández Castillo et al., 2017; Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016).

- Desde el modelo cognitivo-conductual se proponen también varias técnicas de afrontamiento: a) la reestructuración cognitiva, que ayuda al paciente a identificar ideas erróneas con respecto al tabaco; b) la detección del pensamiento que trata de parar aquellos pensamientos automáticos y recurrentes que anteceden a la conducta de fumar; c) las técnicas de distracción, cuyo principal objetivo es conseguir que el sujeto se distraiga de los pensamientos y sentimientos relacionados con las ganas de fumar; d) las auto-instrucciones, mediante las cuales paciente trata de reducir el malestar orientando el diálogo hacia la superación de las dificultades; e) el entrenamiento en el autocontrol, con el que el sujeto aprende a disminuir la activación a nivel fisiológico y cognitivo; f) las técnicas de imaginación, que permiten modificar los pensamientos del paciente utilizando la imaginación (se puede conseguir mediante la sustitución por imagen negativa); y g) la solución de problemas, mediante la cual el paciente aprende a resolver problemas de forma que se reduzca la probabilidad de recurrir a fumar como estrategia de afrontamiento (Becoña, 2004; Fernández Castillo et al., 2017; Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016).

Tratamiento farmacológico

Existen muy pocos estudios controlados que analicen la eficacia y la seguridad de uso de los diferentes fármacos para dejar de fumar en asmáticos fumadores. Merece la pena destacar tres estudios (Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016; Tonnesen et al., 2005) en los que la principal conclusión es la necesidad de que los asmáticos que quieren dejar de fumar deben recibir, además de asesoramiento psicológico, tratamiento farmacológico, y que este debe extenderse durante más de tres meses. Además, no se han detectado problemas de seguridad con la utilización de estos fármacos en asmáticos fumadores (Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016; Tonnesen et al., 2005). Para utilizar los tratamientos farmacológicos del tabaquismo en los asmáticos fumadores se pueden utilizar tres tipos de tratamientos: Terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropion y vareniclina. Algunos consejos al respecto comprenden:

1. Para TSN se pueden prescribir chicles, comprimidos, spray bucal y parches de nicotina, que son los tratamientos que existen en nuestro país. Es muy recomendable la combinación de parches, como forma prolongada de administración de nicotina,

y utilizar chicle, o comprimidos o spray bucal como forma puntual de administración de nicotina. La utilización de uno y otro tipo de tratamiento ayuda a que los fumadores controlen mejor los síntomas del síndrome de abstinencia. Además, respecto a las interacciones medicamentosas, la utilización de TSN no existen con los fármacos broncodilatadores o esteroides inhalados que utilizan los pacientes asmáticos.

2. El bupropion debe ser prescrito a dosis de 150 mg cada 12 horas durante un periodo de 12 semanas (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Jimenez-Ruiz et al., 2015). Se debe tener en cuenta que es un fármaco que se metaboliza por vía hepática, a través del complejo enzimático P450, y que este hecho se puede asociar a importantes interacciones con otros medicamentos que utilizan ocasionalmente algunas personas con asma: fármacos que afectan a CYP2B6, fármacos metabolizados por CYP2D6, e inductores/inhibidores enzimáticos (Tonstad et al., 2006). Finalmente, se debe considerar que el bupropion produce efectos adversos con mayor frecuencia que la TSN o la vareniclina. Entre los más frecuentes se incluyen el insomnio, las cefaleas y la sequedad de boca (Tonstad et al., 2006). Debe utilizarse con prudencia en situaciones clínicas en las que esta reducido el umbral convulsivo, ya que la producción de convulsiones es otro de los efectos adversos que puede aparecer en el 0,1% de los sujetos que utilizan esta medicación. Todos estos datos propician que bupropion sea utilizado como medicamento para dejar de fumar en sujetos asmáticos como un fármaco de segunda elección.
3. La vareniclina deberá ser utilizada a dosis estándar y durante un período de 12 semanas (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Jimenez-Ruiz et al., 2015; Westergaard et al., 2014). No obstante, el único ensayo clínico que se ha realizado utilizando esta medicación en sujetos asmáticos halló que las tasas de abstinencia se reducían de forma muy significativa al cabo de los tres meses de seguimiento (Westergaard et al., 2014). Incluso, en el estudio abierto y de seguimiento de Gratziou et al. se encontró que las tasas de abstinencia se reducían al terminar el tratamiento farmacológico. Estos datos hacen pensar que la utilización de vareniclina en fumadores asmáticos debería prolongarse hasta cumplir seis meses de seguimiento. De hecho, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo realizado en fumadores sin patología asociada demuestra que la prolongación de tratamiento con vareniclina hasta cumplir seis meses de seguimiento es más eficaz que la utilización de este fármaco sólo durante doce semanas (Tonstad et al., 2006).

Seguimiento en el tratamiento del tabaquismo

El seguimiento es parte fundamental del tratamiento del tabaquismo en los asmáticos. Es imprescindible que se pauten consultas de seguimiento con el principal objetivo de valorar la evolución del proceso de abandono y de controlar tanto la correcta realización por parte del sujeto de todas las técnicas psicológicas como la adecuada utilización de los diferentes tratamientos farmacológicos que le hayan sido prescritos para dejar de fumar. Es recomendable una pauta de seguimiento programada a partir del Día D iniciando tras la primera semana, con la siguiente planificación: segunda, cuarta, octava, duodécima, décimo sexta y vigésimo cuarta semana. En todas ellas será necesario realizar intervención psicológica adecuada al momento de evolución del proceso de abandono. Lo escasos estudios que han analizado la eficacia de los tratamientos del tabaquismo en asmáticos señalan que aquellos sujetos que cumplieron con un programa intensivo de tratamiento, es decir los que combinaron el tratamiento psicológico con el farmacológico fueron los que obtuvieron mejores resultados (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Westergaard, Porsbjerg y Backer, 2015).

Sustancias Tóxicas Inhaladas

Muchos trabajos muestran una relación entre el consumo de marihuana y el aumento de los síntomas respiratorios, aunque es necesario realizar más estudios que establezcan los riesgos del consumo de marihuana a largo plazo (Hancox, Shin, Gray, Poulton y Sears, 2015).

En un estudio donde se evaluaba la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas respiratorios (N = 1037 adultos jóvenes), se obtuvo que el uso frecuente se asociaba con la presencia de tos matutina (OR: 1,97; $p < 0,001$), producción de esputo (OR: 2,31; $p < 0,001$) y sibilancias (OR: 1,55; $p < 0,001$). Además, la reducción o el cese del consumo se asoció con una reducción en la prevalencia de las tres cosas (Taylor, Poulton, Moffitt, Ramankutty y Sears, 2000). En otro estudio, en el que se analizó la relación entre el uso de cannabis y los síntomas respiratorios y función pulmonar de adultos jóvenes (91 consumidores de cannabis [9,7%] y 264 [28,1%] de tabaco), se observó que los síntomas respiratorios asociados con la dependencia al cannabis, tras controlar por consumo de tabaco, eran: sibilancia, dificultad respiratoria inducida por el ejercicio, despertar nocturno con presión torácica y producción de esputo por las mañanas (Chatkin, Zani-Silva, Ferreira y Zamel, 2019).

Además, los resultados de una encuesta poblacional en 2602 adultos jóvenes mostraron que la probabilidad para un consumidor de cannabis de necesitar fármacos para el asma era de 1,71 (IC 95%: 1,06-2,77; $p = 0,028$) en comparación con los no consumidores de cannabis. Lo que, de acuerdo con los autores, sugiere que el uso del cannabis es un factor de riesgo para el asma bronquial o para el uso de la medica-

ción para el asma, incluso cuando se tienen en cuenta otros factores de riesgo (Bramness y von Soest, 2019).

Finalmente, en cuanto a otras sustancias, la evidencia demuestra que la inhalación de cocaína o heroína se asocia con un incremento en los síntomas del asma y con una reducción de la función pulmonar. Además, se ha publicado que el consumo de crack, el esnifar cocaína o heroína o fumar heroína, incrementan el riesgo de visitas a urgencias, así como a sufrir hospitalizaciones a causa del asma (Self, Shah, March y Sands, 2017). En otra revisión se expone que la proporción de consumidores de heroína es mayor en los pacientes asmáticos y que la prevalencia de asma y de hiperreactividad bronquial es mayor entre los consumidores de heroína. También se observa una asociación positiva entre el abuso de la heroína y las exacerbaciones asmáticas (Underner, Perriot, Peiffer y Jaafari, 2017). Por último, en un estudio se comparó la tasa de reingreso por exacerbaciones en pacientes con un consumo actual y pasado de drogas ilícitas versus consumidores actuales de tabaco o exfumadores. Como resultado, la tasa de ingresos hospitalarios debidas a exacerbaciones fue mayor en pacientes que hacían uso actual o pasado de drogas ilícitas comparado con los fumadores de tabaco y exfumadores (1,00 versus 0,22/0,26; $p < 0,001$) (Yadavilli et al., 2014).

Por último, Campeny y coautores, en una revisión sistemática reciente sobre los efectos del cannabis sobre la salud, tras analizar más de 1500 estudios, concluyen que su uso habitual se relaciona no solo con problemas de índole psiquiátrico, sino también con problemas respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales (Campeny et al., 2020).

Uso de cigarrillos electrónicos

En cuanto a los cigarrillos electrónicos o los nuevos ENDS (del inglés, Electronic Nicotine Delivery Systems), actualmente no se dispone de evidencia científica a favor del uso de estos como ayuda para dejar de fumar en el paciente asmático fumador (Chatkin y Dullius, 2016). Algún estudio ha introducido la posibilidad de utilizar el e-cigar como posible alternativa, en el concepto de “reducción de daño” (Polosa et al., 2014). Sin embargo, un reciente estudio longitudinal realizado en los EE. UU. ha concluido que el uso de cigarrillo electrónico es de por sí un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad respiratoria (EPOC, bronquitis crónica, enfisema o asma), con una OR ajustada por consumo de tabaco y características clínicas y demográficas de 1,34 (IC 95%: 1,23-1,46) para los exfumadores de cigarrillo electrónico y 1,32 (IC 95%: 1,17-1,49) para los activos. Además, en este estudio se concluyó que el uso combinado de cigarrillo electrónico y tabaco (por combustión), aumentaba el riesgo asociado a cada uno de estos elementos de padecer una de las enfermedades respiratorias contempladas hasta una OR de 3,3, comparado con un individuo nunca fumador o usuario de cigarrillo electrónico (Bhatta y Glantz, 2020).

Es de destacar que el uso de los cigarrillos electrónicos se ha incrementado en los últimos años, especialmente en la población más joven. La composición del aerosol que generan estos dispositivos incluye numerosos compuestos (glicerina, propilenglicol, nicotina, agentes saborizantes, etc.) además de compuestos tóxicos como el formaldehído, acetaldehído o nanopartículas metálicas. El uso de los cigarrillos electrónicos se ha asociado con la irritación de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco o con una respuesta inflamatoria (Bozier et al., 2020) y también con el desarrollo de asma (Osei et al., 2019). Todo ello incrementa los síntomas respiratorios y los cambios en la función respiratoria de los consumidores de cigarrillos electrónicos (Thirion-Romero, Perez-Padilla, Zabert y Barrientos-Gutierrez, 2019; Wang, Ho, Leung y Lam, 2016), en particular los asmáticos (Hickman y Jaspers, 2020). Otro aspecto importante es la aparición de un brote de daño pulmonar agudo asociado al uso de cigarrillos electrónicos o EVALI (por sus siglas en inglés E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury), con más de 2000 casos y 42 fallecimientos. La edad media de los afectados fue de 24 años (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Un estudio reciente utilizó un cuestionario que tenía como objetivo evaluar la asociación entre el consumo de cigarrillos electrónicos y los síntomas de bronquitis crónica en adolescentes (N = 2086). Entre los resultados destaca que el riesgo de padecer síntomas bronquíticos en los pacientes que habían usado cigarrillos electrónicos en el pasado, era casi dos veces mayor que en los pacientes que nunca los habían utilizado (OR: 1,85; IC 95%: 1,37-2,49) y era 2,02 veces mayor (IC 95%: 1,42-2,88) entre los usuarios actuales. Además, el riesgo entre los que habían sido usuarios de cigarrillos electrónicos en el pasado se mantuvo elevado tras ajustar por los factores de confusión, incluyendo el consumo del tabaco (OR: 1,70; IC 95%: 1,11-2,59) (McConnell et al., 2017). En otra encuesta en la que participaron 35 904 estudiantes de secundaria, se obtuvo que

el riesgo de asma de los que usaban actualmente cigarrillos electrónicos comparado con los que nunca los habían utilizado, era de 2,36 (IC 95%: 1,89-2,94). Cabe destacar que el riesgo ajustado de asma entre los fumadores actuales fue de 2,74 (IC 95%: 1,30-5,78) (Cho y Paik, 2016).

Además, se debe tener en cuenta que el uso del cigarrillo electrónico podría incrementar el riesgo de iniciarse en el consumo de tabaco. Un estudio evaluó la asociación entre el uso de cigarrillos electrónicos y la susceptibilidad al consumo de tabaco y a los ataques de asma en adolescentes (N = 36 085). Como resultado, el uso en alguna ocasión o en los pasados 30 días de los cigarrillos electrónicos se asoció con una mayor susceptibilidad al consumo de tabaco entre los participantes con asma que nunca habían probado el tabaco anteriormente (N = 2410; uso anterior, AOR = 3,96; IC 95%: 1,49-10,56; uso en los 30 días previos, AOR = 422,10, IC 95% = 50,29- >999,99). Además, el uso de los cigarrillos electrónicos en los últimos 30 días se asoció con padecer, al menos, un ataque de asma en los 12 meses previos entre los participantes con asma (N = 5865, p < 0,01) (Choi y Bernat, 2016). En una revisión de la literatura se indica que los pacientes adolescentes con asma consumen con más frecuencia cigarrillos electrónicos (12,4%) comparado con los no asmáticos (10,2%). Además, los pacientes asmáticos suelen expresar ideas positivas en relación con los productos relacionados con el tabaco, especialmente con los cigarrillos electrónicos (Clapp y Jaspers, 2017).

Las recomendaciones consensuadas en relación con aspectos del tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos se recogen en la Tabla 5.

Discusión

En el presente documento se detallan las recomendaciones consensuadas por neumólogos que tratan el asma y patologías asociadas al hábito tabáquico para el diagnóstico

Tabla 5. Recomendaciones en relación con aspectos del tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos.

-
- El abordaje terapéutico del tabaquismo en asmáticos debe ser más intensivo, comparado con el tratamiento de los fumadores sin asma.
 - En la entrevista motivacional para el abandono del tabaco, se debe incidir en la relación causa-efecto del tabaco con una mayor edad pulmonar y un mayor riesgo de agudizaciones.
 - La estrategia más eficaz para el tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos incluye el consejo sanitario para dejar de fumar junto con el tratamiento farmacológico (terapia sustitutiva con nicotina, vareniclina, bupropión).
 - El abuso del cannabis se asocia con un incremento de síntomas respiratorios como tos, producción de esputo o sibilancia, independientemente del diagnóstico de asma y del consumo de tabaco.
 - El abuso del cannabis, fumado en forma de marihuana o hachís, incrementa el riesgo de desarrollar asma bronquial.
 - El abuso de la cocaína y la heroína inhaladas se asocia con un incremento en el riesgo de hiperreactividad bronquial, exacerbaciones asmáticas y visitas a urgencias a causa del asma.
 - No existe evidencia científica que apoye el uso del cigarrillo electrónico o de los nuevos dispositivos (del inglés, *Electronic Nicotine Delivery Systems* [ENDS]) en el tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos.
 - En pacientes asmáticos adolescentes, el uso de cigarrillos electrónicos se asocia con un incremento de los síntomas respiratorios, incluso en aquellos no fumadores, aunque no sean usuarios de cigarrillos convencionales.
 - En pacientes asmáticos adolescentes, el uso del cigarrillo electrónico incrementa la posibilidad de ser fumador o de iniciarse al consumo del tabaco.
-

y tratamiento de las personas fumadoras con asma. Las conclusiones principales del grupo de trabajo y los panelistas, con relación a la evidencia disponible incluyen que, durante el diagnóstico del asma, es necesario tener en cuenta los efectos del tabaco, y se recomienda evaluar la presencia de enfisema, así como la exclusión de otras enfermedades. Se recomienda además la terapia combinada de corticoides inhalados con broncodilatadores en el tratamiento del asma en personas fumadoras, y se debe incidir en el cese tabáquico. El abordaje terapéutico del tabaquismo en asmáticos debe ajustarse a las características y motivaciones de estos pacientes, haciendo necesaria una terapia conductual combinada con tratamiento farmacológico.

Las conclusiones y recomendaciones de este consenso se validaron de forma cuantitativa con la participación de un amplio panel de neumólogos de toda España. Sin embargo, existe la limitación de haberse abordado mediante una revisión narrativa de la literatura. Si bien el GER revisó y debatió la evidencia recopilada, no se utilizó un método sistemático de análisis exhaustivo de la literatura o de la calidad de la evidencia.

Este documento de consenso puede ser de utilidad a nivel práctico abordando aspectos fundamentales en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las personas fumadoras con asma, y pone sobre la mesa la importancia de incluir el consumo de tabaco y tóxicos inhalados en las guías de manejo del asma.

Reconocimientos

Los autores agradecen el soporte técnico y metodológico prestado por Medical Statistics Consulting (MSC) durante la preparación de recomendaciones y proceso de votación, así como la colaboración de las Dras. Lucía Pérez, Blanca Piedrafita y Laura Hidalgo (MSC) en la coordinación y edición del manuscrito.

Conflicto de intereses

FJAG declara que en los tres últimos años ha recibido honorarios por labores de asesoría, impartir conferencias o ayudas para asistir a congresos y reuniones científicas por parte de ALK, Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, Menarini, Mundi-pharma, Novartis, Orion y TEVA.

MBA declara haber recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de Astra-Zeneca, GSK, Teva, Novartis, Chiesi, Zambon, así como ayudas económicas para asistir a Congresos y Reuniones.

JSCM ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZeneca, Boehringer, Ferrer, GSK, Menarini, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva.

EPE ha recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de TEVA, Novartis, Pfizer, Dr. Esteve, Ferrer, Rovi y Boehringer, así como ayudas económicas para asistir a congresos y reuniones.

JLGR ha recibido honorarios por participar como orador en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Novartis, GSK, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, ALK, Teva, Menarini, Rovi, Grifols y Esteve; y por actividades de asesoría para Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Teva, Boehringer-Ingelheim, Grifols, ALK y Esteve.

JGSC declara haber recibido en los tres últimos años honorarios por participar como orador en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Boehringer, Novartis y como consultor de Astra-Zeneca, GSK, Chiesi, Novartis y Bial. Recibió ayudas económicas para la asistencia a congresos por parte de Boehringer, Menarini y Novartis y recibió ayudas para proyectos de investigación provenientes de Novartis, GSK y Boehringer.

FJCG ha recibido honorarios por conferencias, becas para investigación, como consultor y para apoyo a la asistencia a congresos de diversas empresas farmacéuticas, tales como GlaxoSmithKline, Chiesi, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Menarini, Pfizer, Novartis, Esteve, Teva Pharmaceutical, Ferrer, Rovi, Roche, Astra Zeneca, Bial, Actelion, Alter, CSL Behring, Faes Farma y Gebro Pharma.

PJRP declara que en los tres últimos años ha recibido honorarios por labores de asesoría, impartir conferencias o ayudas para asistir a congresos y reuniones científicas por parte de ALK, Chiesi, GSK, Menarini y Novartis.

JARM ha recibido honorarios por conferencias, becas para investigación, como consultor y para apoyo a la asistencia a congresos de diversas empresas farmacéuticas, tales como GlaxoSmithKline, Chiesi, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Menarini, Pfizer, Novartis, Esteve, Teva Pharmaceutical, Ferrer, Rovi, Astra Zeneca, Bial, Faes Farma y Gebro Pharma.

CAJR ha recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de Pfizer y Johnson & Johnson, así como ayudas económicas para asistir a congresos y reuniones.

Referencias

- Ahmad, Z. y Singh, S. K. (2010). Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and nonsmoker asthmatics. *Journal of Asthma*, 47, 340-343. doi:10.3109/02770900903584456.
- Alcázar-Navarrete, B., Romero-Palacios, P. J., Ruiz-Sancho, A. y Ruiz-Rodríguez, O. (2016). Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. *Nitric Oxide*, 54, 67-72. doi:10.1016/j.niox.2016.02.003.

- Anto, J. M., Sunyer, J., Basagana, X., Garcia-Esteban, R., Cerveri, I., de Marco, R.,... Burney, P. (2010). Risk factors of new-onset asthma in adults: A population-based international cohort study. *Allergy*, *65*, 1021-1030. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02301.x.
- Apostol, G. G., Jacobs, D. R., Jr., Tsai, A. W., Crow, R. S., Williams, O. D., Townsend, M. C. y Beckett, W. S. (2002). Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*, 166-172. doi:10.1164/rccm.2007035.
- Avallone, K. M., McLeish, A. C., Zvolensky, M. J., Kraemer, K. M., Luberto, C. M. y Jeffries, E. R. (2013). Asthma and its relation to smoking behavior and cessation motives among adult daily smokers. *Journal of Health Psychology*, *18*, 788-799. doi:10.1177/1359105312456322.
- Bakakos, P., Kostikas, K. y Loukides, S. (2016). Smoking asthma phenotype: Diagnostic and management challenges. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *22*, 53-58. doi:10.1097/MCP.0000000000000221.
- Becoña, E. (2004). Tratamiento psicológico del tabaquismo. En E. Becoña (Ed.), *Monografía Tabaco* (Vol. 6 (Supl 2)), pp. 237-264. Recuperado de https://www.infodrogas.org/files/Monografia_tabaco.pdf.
- Bhatta, D. N. y Glantz, S. A. (2020). Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: A longitudinal analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, *58*, 182-190. doi:10.1016/j.amepre.2019.07.028.
- Bochkov, Y. A., Busse, W. W., Brockman-Schneider, R. A., Evans, M. D., Jarjour, N. N., McCrae, C.,... Gern, J. E. (2013). Budesonide and formoterol effects on rhinovirus replication and epithelial cell cytokine responses. *Respiratory Research*, *14*, 98. doi:10.1186/1465-9921-14-98.
- Bozier, J., Chivers, E. K., Chapman, D. G., Larcombe, A. N., Bastian, N. A., Masso-Silva, J. A.,... Ween, M. P. (2020). The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Chest*, *157*, 1362-1390. doi:10.1016/j.chest.2019.12.042.
- Bramness, J. G. y von Soest, T. (2019). A longitudinal study of cannabis use increasing the use of asthma medication in young Norwegian adults. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*, 52. doi:10.1186/s12890-019-0814-x.
- Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A., Pine-Abata, H., Chen, Y., Cook, D. G.,... McKeever, T. M. (2012). Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, *129*, 735-744. doi:10.1542/peds.2011-2196.
- Cahill, K., Stevens, S., Perera, R. y Lancaster, T. (2013). Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.
- Campany, E., López-Pelayo, H., Nutt, D., Blithikioti, C., Oliveras, C., Nuño, L.,... Gual, A. (2020). The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *European Neuropsychopharmacology*, *33*, 1-35. doi:10.1016/j.euro-neuro.2020.02.003.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products*. Recuperado de https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#what-we-know.
- Cerveri, I., Cazzoletti, L., Corsico, A. G., Marcon, A., Niniano, R., Grosso, A.,... de Marco, R. (2012). The impact of cigarette smoking on asthma: A population-based international cohort study. *International Archives of Allergy and Immunology*, *158*, 175-183. doi:10.1159/000330900.
- Chalmers, G. W., Macleod, K. J., Little, S. A., Thomson, L. J., McSharry, C. P. y Thomson, N. C. (2002). Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, *57*, 226-230. doi:10.1136/thorax.57.3.226.
- Chatkin, J. M. y Dullius, C. R. (2016). The management of asthmatic smokers. *Asthma Research and Practice*, *2*, 10. doi:10.1186/s40733-016-0025-7.
- Chatkin, J. M., Zani-Silva, L., Ferreira, I. y Zamel, N. (2019). Cannabis-associated asthma and allergies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *56*, 196-206. doi:10.1007/s12016-017-8644-1.
- Chaudhuri, R., Livingston, E., McMahon, A. D., Thomson, L., Borland, W. y Thomson, N. C. (2003). Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *168*, 1308-1311. doi:10.1164/rccm.200304-503OC.
- Chen, Y., Dales, R., Krewski, D. y Breithaupt, K. (1999). Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995. *American Journal of Epidemiology*, *150*, 255-262. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009996.
- Cho, J. H. y Paik, S. Y. (2016). Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PloS One*, *11*, e0151022. doi:10.1371/journal.pone.0151022.
- Choi, K. y Bernat, D. (2016). E-cigarette use among Florida youth with and without asthma. *American Journal of Preventive Medicine*, *51*, 446-453. doi:10.1016/j.amepre.2016.03.010.
- Chou, K. T., Su, K. C., Huang, S. F., Hsiao, Y. H., Tseng, C. M., Su, V. Y.,... Perng, D. W. (2014). Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*, *192*, 499-504. doi:10.1007/s00408-014-9591-8.
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J.,... Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treat-

- ment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, *43*, 343-373. doi:10.1183/09031936.00202013.
- Clapp, P. W. y Jaspers, I. (2017). Electronic cigarettes: Their constituents and potential links to asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, *17*, 79. doi:10.1007/s11882-017-0747-5.
- Colak, Y., Afzal, S., Nordestgaard, B. G. y Lange, P. (2015). Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A prospective cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *192*, 172-181. doi:10.1164/rccm.201502-0302OC.
- Comité Ejecutivo de GEMA 5.0. (2020). *GEMA 5.0 - Guía española para el manejo del asma*. (pp. 212). Recuperado de www.gemasma.com.
- Coogan, P. F., Castro-Webb, N., Yu, J., O'Connor, G. T., Palmer, J. R. y Rosenberg, L. (2015). Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *191*, 168-176. doi:10.1164/rccm.201406-1108OC.
- Cox, C. A., Boudewijn, I. M., Vroegop, S. J., Schokker, S., Lexmond, A. J., Frijlink, H. W.,... van den Berge, M. (2017). Extrafine compared to non-extrafine particle inhaled corticosteroids in smokers and ex-smokers with asthma. *Respiratory Medicine*, *130*, 35-42. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.005.
- de Granda-Orive, J. I., Escobar, J. A., Gutierrez, T., Albiach, J. M., Saez, R., Rodero, A.,... Herrera, A. (2001). Smoking-related attitudes, characteristics, and opinions in a group of young men with asthma. *Military Medicine*, *166*, 959-965.
- Department of Health and Human Services. (2014). *The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U. S.: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- Diaz-Guzman, E., Khosravi, M. y Mannino, D. M. (2011). Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD*, *8*, 400-407. doi:10.3109/15412555.2011.611200.
- Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O.,... American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels for Clinical, A. (2011). An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *184*, 602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
- Ekerljung, L., Ronmark, E., Larsson, K., Sundblad, B. M., Bjerg, A., Ahlstedt, S.,... Lundback, B. (2008). No further increase of incidence of asthma: incidence, remission and relapse of adult asthma in Sweden. *Respiratory Medicine*, *102*, 1730-1736. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.011.
- Fattahi, F., Hylkema, M. N., Melgert, B. N., Timens, W., Postma, D. S. y ten Hacken, N. H. (2011). Smoking and nonsmoking asthma: Differences in clinical outcome and pathogenesis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *5*, 93-105. doi:10.1586/ers.10.85.
- Feldman, C. y Anderson, R. (2013). Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection*, *67*, 169-184. doi:10.1016/j.jinf.2013.05.004.
- Fernández Castillo, R. y Esteban de la Rosa, R. J. (2017). *Técnicas de deshabituación tabáquica 2.ª ed.*. Madrid: Formación Alcalá.
- Fiore, M. C., Jaen, C. R., Baker, T. B., Bailey, W. C., Benowitz, N., Curry, S. J.,... Williams C. (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American Journal of Preventive Medicine*, *35*, 158-176. doi:10.1016/j.amepre.2008.04.009.
- Gelb, A. F., Christenson, S. A. y Nadel, J. A. (2016). Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *22*, 100-105. doi:10.1097/MCP.0000000000000236.
- Gilliland, F. D., Islam, T., Berhane, K., Gauderman, W. J., McConnell, R., Avol, E. y Peters, J. M. (2006). Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *174*, 1094-1100. doi:10.1164/rccm.200605-722OC.
- Gilliland, F. D., Li, Y. F. y Peters, J. M. (2001). Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *163*, 429-436. doi:10.1164/ajrccm.163.2.2006009.
- Giovannelli, J., Cherot-Kornobis, N., Hulo, S., Ciuchete, A., Clement, G., Amouyel, P.,... Dauchet, L. (2016). Both exhaled nitric oxide and blood eosinophil count were associated with mild allergic asthma only in non-smokers. *Clinical and Experimental Allergy*, *46*, 543-554. doi:10.1111/cea.12669.
- Godtfredsen, N. S., Lange, P., Prescott, E., Osler, M. y Vestbo, J. (2001). Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *European Respiratory Journal*, *18*, 549-554.
- Grabenherrich, L. B., Gough, H., Reich, A., Eckers, N., Zepp, F., Nitsche, O.,... Keil, T. (2014). Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*, 979-988. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.035.
- Gratzou, C., Florou, A., Ischaki, E., Eleftheriou, K., Sachlas, A., Bersimis, S. y Zakyntinos, S. (2014). Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asthma

- ma under real life conditions. *Respiratory Medicine*, 108, 577-583. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.007.
- Grol, M. H., Gerritsen, J., Vonk, J. M., Schouten, J. P., Koeter, G. H., Rijcken, B. y Postma, D. S. (1999). Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 1830-1837. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9812100.
- Guichenez, P., Underner, M. y Perriot, J. (2019). [Behavioral and cognitive therapies in smoking cessation: What tools for the pulmonologist?]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36, 600-609. doi:10.1016/j.rmr.2019.04.001.
- Hancox, R. J., Gray, A. R., Poulton, R. y Sears, M. R. (2016). The effect of cigarette smoking on lung function in young adults with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194, 276-284. doi:10.1164/rccm.201512-2492OC.
- Hancox, R. J., Shin, H. H., Gray, A. R., Poulton, R. y Sears, M. R. (2015). Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *European Respiratory Journal*, 46, 80-87. doi:10.1183/09031936.00228914.
- Hayes, C. E., Nuss, H. J., Tseng, T. S. y Moody-Thomas, S. (2015). Use of asthma control indicators in measuring inhaled corticosteroid effectiveness in asthmatic smokers: A systematic review. *Journal of Asthma*, 52, 996-1005. doi:10.3109/02770903.2015.1065422.
- Hickman, E. y Jaspers, I. (2020). Current e-cigarette research in the context of asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20, 62. doi:10.1007/s11882-020-00952-2.
- Hollams, E. M., de Klerk, N. H., Holt, P. G. y Sly, P. D. (2014). Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189, 401-407. doi:10.1164/rccm.201302-0323OC.
- Huovinen, E., Kaprio, J. y Koskenvuo, M. (2003). Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory Medicine*, 97, 273-280.
- Jaakkola, J. J. K., Hernberg, S., Lajunen, T. K., Sripaijboonkij, P., Malmberg, L. P. y Jaakkola, M. S. (2019). Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respiratory Research*, 6, e000377. doi:10.1136/bmjresp-2018-000377.
- Jacinto, T., Malinowski, A., Janson, C., Fonseca, J. y Alving, K. (2017). Differential effect of cigarette smoke exposure on exhaled nitric oxide and blood eosinophils in healthy and asthmatic individuals. *Journal of Breath Research*, 11, 036006. doi:10.1088/1752-7163/aa746b.
- James, A. L., Palmer, L. J., Kicic, E., Maxwell, P. S., Lagan, S. E., Ryan, G. F. y Musk, A. W. (2005). Decline in lung function in the Busselton Health Study: The effects of asthma and cigarette smoking. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 109-114. doi:10.1164/rccm.200402-230OC.
- Jimenez-Ruiz, C. A., Andreas, S., Lewis, K. E., Tonnesen, P., van Schayck, C. P., Hajek, P.,... Gratiou, C. (2015). Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *European Respiratory Journal*, 46, 61-79. doi:10.1183/09031936.00092614.
- Kalliola, S., Pelkonen, A. S., Malmberg, L. P., Sarna, S., Hämäläinen, M., Mononen, I. y Makela, M. J. (2013). Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, 730-735. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.005.
- Kauppi, P., Kupiainen, H., Lindqvist, A., Haahtela, T. y Laitinen, T. (2014). Long-term smoking increases the need for acute care among asthma patients: A case control study. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 119. doi:10.1186/1471-2466-14-119.
- Kerkhof, M., Tran, T. N., van den Berge, M., Brusselle, G. G., Gopalan, G., Jones, R. C. M.,... Price, D. B. (2018). Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS One*, 13, e0201143. doi:10.1371/journal.pone.0201143.
- Kurashima, K., Takaku, Y., Ohta, C., Takayanagi, N., Yanagisawa, T., Kanauchi, T. y Takahashi, O. (2017). Smoking history and emphysema in asthma-COPD overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 3523-3532. doi:10.2147/COPD.S149382.
- Lancaster, T. y Stead, L. F. (2017). Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, Cd001292. doi:10.1002/14651858.CD001292.pub3.
- Lange, P., Colak, Y., Ingebrigtsen, T. S., Vestbo, J. y Marott, J. L. (2016). Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: A prospective population-based analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, 4, 454-462. doi:10.1016/S2213-2600(16)00098-9.
- Lange, P., Parner, J., Vestbo, J., Schnohr, P. y Jensen, G. (1998). A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 339, 1194-1200. doi:10.1056/NEJM19981023391703.
- Leone, F. T., Zhang, Y., Evers-Casey, S., Evins, A. E., Eakin, M. N., Fathi, J.,... Farber, H. J. (2020). Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American thoracic society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202, e5-e31. doi:10.1164/rccm.202005-1982ST.
- Lopez Blazquez, M., Perez Moreno, J., Vigil Vazquez, S. y Rodriguez Fernandez, R. (2018). Impact of passive smoking on lung function and asthma severity in children. *Archivos de Bronconeumología*, 54, 436-437. doi:10.1016/j.arbres.2017.10.016.

- Loymans, R. J., Honkoop, P. J., Termeer, E. H., Snoeck-Stroband, J. B., Assendelft, W. J., Schermer, T. R.,... Ter Riet, G. (2016). Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: Development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax*, *71*, 838-846. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208138.
- Lundback, B., Ronmark, E., Jonsson, E., Larsson, K. y Sandstrom, T. (2001). Incidence of physician-diagnosed asthma in adults—a real incidence or a result of increased awareness? Report from The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respiratory Medicine*, *95*, 685-692. doi:10.1053/rmed.2001.1126.
- Malinowski, A., Backer, V., Harving, H. y Porsbjerg, C. (2012). The value of exhaled nitric oxide to identify asthma in smoking patients with asthma-like symptoms. *Respiratory Medicine*, *106*, 794-801. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.009.
- Marquette, C. H., Saulnier, F., Leroy, O., Wallaert, B., Chopin, C., Demarcq, J. M.,... Tonnel, A. B. (1992). Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *American Review of Respiratory Disease*, *146*, 76-81. doi:10.1164/ajrccm/146.1.76.
- McConnell, R., Barrington-Trimis, J. L., Wang, K., Urman, R., Hong, H., Unger, J.,... Berhane, K. (2017). Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *195*, 1043-1049. doi:10.1164/rccm.201604-0804OC.
- McCoy, K., Shade, D. M., Irvin, C. G., Mastronarde, J. G., Hanania, N. A., Castro, M.,... American Lung Association Asthma Clinical Research, C. (2006). Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *118*, 1226-1233. doi:10.1016/j.jaci.2006.09.006.
- McLeish, A. C., Farris, S. G., Johnson, A. L., Bernstein, J. A. y Zvolensky, M. J. (2015). An examination of the indirect effect of anxiety sensitivity in terms of asthma and smoking cessation processes. *Addictive Behaviors*, *50*, 188-191. doi:10.1016/j.addbeh.2015.06.036.
- McLeish, A. C., Farris, S. G., Johnson, A. L., Bernstein, J. A. y Zvolensky, M. J. (2016). Evaluation of smokers with and without asthma in terms of smoking cessation outcome, nicotine withdrawal symptoms, and craving: Findings from a self-guided quit attempt. *Addictive Behaviors*, *63*, 149-154. doi:10.1016/j.addbeh.2016.07.021.
- Nadif, R., Matran, R., Maccario, J., Bechet, M., Le Moual, N., Scheinmann, P.,... Pin, I. (2010). Passive and active smoking and exhaled nitric oxide levels according to asthma and atopy in adults. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, *104*, 385-393.
- Nakamura, K., Nagata, C., Fujii, K., Kawachi, T., Takatsuka, N., Oba, S. y Shimizu, H. (2009). Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, *102*, 288-293. doi:10.1016/S1081-1206(10)60333-X.
- Neuman, A., Hohmann, C., Orsini, N., Pershagen, G., Eller, E., Kjaer, H. F.,... ENRIECO Consortium. (2012). Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: A pooled analysis of eight birth cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *186*, 1037-1043. doi:10.1164/rccm.201203-0501OC.
- Osei, A. D., Mirbolouk, M., Orimoloye, O. A., Dzaye, O., Uddin, S. M. I., Dardari, Z. A.,... Blaha, M. J. (2019). The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*, 180. doi:10.1186/s12890-019-0950-3.
- Pallasaho, P., Juusela, M., Lindqvist, A., Sovijarvi, A., Lundback, B. y Ronmark, E. (2011). Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma—results from a population study in Helsinki, Finland. *Respiratory Medicine*, *105*, 1449-1456. doi:10.1016/j.rmed.2011.04.013.
- Pedersen, S. E., Bateman, E. D., Bousquet, J., Busse, W. W., Yoxall, S., Clark, T. J.,... Investigators. (2007). Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *120*, 1036-1042. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.016.
- Perret, J. L., Bonevski, B., McDonald, C. F. y Abramson, M. J. (2016). Smoking cessation strategies for patients with asthma: Improving patient outcomes. *Journal of Asthma and Allergy*, *9*, 117-128. doi:10.2147/JAA.S85615.
- Piipari, R., Jaakkola, J. J., Jaakkola, N. y Jaakkola, M. S. (2004). Smoking and asthma in adults. *European Respiratory Journal*, *24*, 734-739. doi:10.1183/09031936.04.00116903.
- Plaschke, P. P., Janson, C., Norrman, E., Bjornsson, E., Ellbjar, S. y Jarvholm, B. (2000). Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *162*, 920-924. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9912030.
- Polosa, R., Knoke, J. D., Russo, C., Piccillo, G., Caponnetto, P., Sarva, M.,... Al-Delaimy, W. K. (2008). Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *121*, 1428-1434. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.041.
- Polosa, R., Morjaria, J., Caponnetto, P., Caruso, M., Strano, S., Battaglia, E. y Russo, C. (2014). Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: Evidence for harm reversal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*, 4965-4977. doi:10.3390/ijerph110504965.
- Polosa, R., Russo, C., Caponnetto, P., Bertino, G., Sarva, M., Antic, T.,... Al-Delaimy, W. K. (2011). Greater seve-

- rity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: A 10-year longitudinal study. *Respiratory Research*, 12, 16. doi:10.1186/1465-9921-12-16.
- Polosa, R. y Thomson, N. C. (2013). Smoking and asthma: Dangerous liaisons. *European Respiratory Journal*, 41, 716-726. doi:10.1183/09031936.00073312.
- Rigotti, N. A. (2013). Smoking cessation in patients with respiratory disease: Existing treatments and future directions. *Lancet Respiratory Medicine*, 1, 241-250. doi:10.1016/S2213-2600(13)70063-8.
- Rouhos, A., Ekroos, H., Karjalainen, J., Sarna, S., Haahtela, T. y Sovijarvi, A. R. (2010). Smoking attenuates increase in exhaled nitric oxide in atopic but not in nonatopic young adults with asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 152, 226-232. doi:10.1159/000283029.
- Saba, M., Dan, E., Bittoun, R. y Saini, B. (2014). Asthma and smoking—healthcare needs and preferences of adults with asthma who smoke. *Journal of Asthma*, 51, 934-942. doi:10.3109/02770903.2014.930481.
- Schatz, M., Zeiger, R. S., Vollmer, W. M., Mosen, D. y Cook, E. F. (2006). Determinants of future long-term asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 1048-1053. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.057.
- Schleich, F. N., Seidel, L., Sele, J., Manise, M., Quaedvlieg, V., Michils, A. y Louis, R. (2010). Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*, 65, 1039-1044. doi:10.1136/thx.2009.124925.
- Schneider, S., Huy, C., Schutz, J. y Diehl, K. (2010). Smoking cessation during pregnancy: A systematic literature review. *Drug and Alcohol Review*, 29, 81-90. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00098.x.
- Self, T. H., Shah, S. P., March, K. L. y Sands, C. W. (2017). Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: A review of the evidence. *Journal of Asthma*, 54, 714-722. doi:10.1080/02770903.2016.1259420.
- Sippel, J. M., Pedula, K. L., Vollmer, W. M., Buist, A. S. y Osborne, M. L. (1999). Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest*, 115, 691-696. doi:10.1378/chest.115.3.691.
- Siroux, V., Pin, I., Oryszczyn, M. P., Le Moual, N. y Kauffmann, F. (2000). Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *European Respiratory Journal*, 15, 470-477.
- Spears, M., Cameron, E., Chaudhuri, R. y Thomson, N. C. (2010). Challenges of treating asthma in people who smoke. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6, 257-268.
- Tankut, S., Mowls, D. y McCaffree, D. R. (2015). Factors associated with smoking cessation attempts in asthmatics. *Journal - Oklahoma State Medical Association*, 108, 477-481.
- Taylor, D. R., Poulton, R., Moffitt, T. E., Ramankutty, P. y Sears, M. R. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95, 1669-1677.
- Thirion-Romero, I., Perez-Padilla, R., Zabert, G. y Barrientos-Gutierrez, I. (2019). Respiratory impact of electronic cigarettes and “low-risk” tobacco. *Revista de Investigación Clínica*, 71, 17-27. doi:10.24875/RIC.18002616.
- Thomson, N. C. (2018). Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19, 1565-1579. doi:10.1080/14656566.2018.1515912.
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R., Heaney, L. G., Bucknall, C., Niven, R. M., Brightling, C. E.,... McSharry, C. (2013). Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, 1008-1016. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1574.
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R. y Livingston, E. (2004). Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*, 24, 822-833. doi:10.1183/09031936.04.00039004.
- Tommola, M., Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E., Haanpaa, J., Kankaanranta, T., Niemela, O. y Kankaanranta, H. (2016). The effect of smoking on lung function: A clinical study of adult-onset asthma. *European Respiratory Journal*, 48, 1298-1306. doi:10.1183/13993003.00850-2016.
- Tonnesen, P., Pisinger, C., Hvidberg, S., Wennike, P., Brenmann, L., Westin, A.,... Nilsson, F. (2005). Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine and Tobacco Research*, 7, 139-148. doi:10.1080/14622200412331328411.
- Tonstad, S., Tønnesen, P., Hajek, P., Williams, K. E., Billing, C. B. y Reeves, K. R. (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 64-71. doi:10.1001/jama.296.1.64.
- Toren, K., Ekerljung, L., Kim, J. L., Hillstrom, J., Wennergren, G., Ronmark, E.,... Lundback, B. (2011). Adult-onset asthma in west Sweden—incidence, sex differences and impact of occupational exposures. *Respiratory Medicine*, 105, 1622-1628. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.003.
- Toren, K., Olin, A. C., Hellgren, J. y Hermansson, B. A. (2002). Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma—a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respiratory Medicine*, 96, 635-641.
- Tran, T. N., Khatri, D. B., Ke, X., Ward, C. K. y Gossage, D. (2014). High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 113, 19-24. doi:10.1016/j.anai.2014.04.011.
- Tuomisto, L. E., Ilmarinen, P., Niemela, O., Haanpaa, J., Kankaanranta, T. y Kankaanranta, H. (2016). A 12-year prognosis of adult-onset asthma: Seinajoki Adult Asthma Study. *Respiratory Medicine*, 117, 223-229. doi:10.1016/j.rmed.2016.06.017.

- Underner, M., Perriot, J., Peiffer, G. y Jaafari, N. (2017). Asthma and heroin use. *Presse Medicale*, *46*, 660-675. doi:10.1016/j.lpm.2017.06.002.
- van der Vaart, H., Postma, D. S., Timens, W. y ten Hacken, N. H. (2004). Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: A review. *Thorax*, *59*, 713-721. doi:10.1136/thx.2003.012468.
- Vignoud, L., Pin, I., Boudier, A., Pison, C., Nadif, R., Le Moual, N.,... Siroux, V. (2011). Smoking and asthma: Disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respiratory Medicine*, *105*, 1805-1814. doi:10.1016/j.rmed.2011.07.005.
- Vozoris, N. T. y Stanbrook, M. B. (2011). Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respiratory Medicine*, *105*, 477-484. doi:10.1016/j.rmed.2010.08.011.
- Wang, M. P., Ho, S. Y., Leung, L. T. y Lam, T. H. (2016). Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatrics*, *170*, 89-91. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3024.
- Westergaard, C. G., Munck, C., Helby, J., Porsbjerg, C., Hansen, L. H. y Backer, V. (2014). Predictors of neutrophilic airway inflammation in young smokers with asthma. *Journal of Asthma*, *51*, 341-347. doi:10.3109/02770903.2014.880718.
- Westergaard, C. G., Porsbjerg, C. y Backer, V. (2015). The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respiratory Medicine*, *109*, 1416-1422. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.017.
- Westerhof, G. A., Vollema, E. M., Weersink, E. J., Reinartz, S. M., de Nijs, S. B. y Bel, E. H. (2014). Predictors for the development of progressive severity in new-onset adult asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *134*, 1051-1056 e1052. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.005.
- Yadavilli, R., Collins, A., Ding, W. Y., Garner, N., Williams, J. y Burhan, H. (2014). Hospital readmissions with exacerbation of obstructive pulmonary disease in illicit drug smokers. *Lung*, *192*, 669-673. doi:10.1007/s00408-014-9632-3.

Evaluación del impacto de la estrategia europea de adicciones en el Plan Nacional Sobre Drogas español según la sociedad civil

Impact evaluation of European strategy on Spanish National Plan on Drugs and the role of civil society

ANTONIO JESÚS MOLINA-FERNÁNDEZ*, MARÍA LUCÍA FEO-SERRATO*, PABLO SERRADILLA-SÁNCHEZ*.

* Universidad Complutense de Madrid/UCM, Departamento de Psicología Social, del Trabajo y Diferencial.

La Estrategia Europea sobre Adicciones 2013-2020 abordaba las drogas ilícitas, las nuevas sustancias psicoactivas, el comercio lícito de alcohol, tabaco y medicamentos con potencial adictivo, y las adicciones comportamentales, fomentando la coordinación entre estados miembros de la UE y dentro de cada uno de los planes nacionales de acción (European Monitoring Center for Drug Dependency and Addiction, 2017). La coordinación es una forma de asegurar que las acciones y políticas sean tan razonables y eficientes como sea posible (O’Gorman, Quigley, Zobel y Moore, 2014); proporciona un marco de acción que evitará cualquier duplicidad; aprovecha y aúna esfuerzos; reduce los plazos para que las personas reciban atención y tratamiento (EMCDDA, 2017); ahorra y maximiza el uso de recursos (financieros y humanos) y fomenta la necesaria participación de cada una de las organizaciones que forman parte del Plan Nacional sobre Drogas (PNSD, 2020). En los Objetivos Estratégicos de la estrategia nacional se incluye el fomento y la promoción de la participación y el compromiso significativo de la sociedad civil (asociaciones científicas y profesionales, ONG, interlocutores sociales, asociaciones de vecinos y otros), para lo que se invitó a dichas organizaciones a formar parte del Consejo Español de Toxicomanías y Otras Adicciones.

Existe un interés de las Organizaciones de la Sociedad Civil (OSC) en participar en las políticas sobre drogas y

otros comportamientos adictivos, expresado en foros nacionales e internacionales (O’Gorman et al., 2014). En este interés, las OSC propusieron la participación de organizaciones de consumidores de drogas en foros nacionales, al igual que en los comités internacionales (Ernesto, 2017).

Por encargo del *Civil Society Forum on Drugs*, se realizó un estudio para analizar cuál ha sido el impacto de la Estrategia Europea sobre drogas 2013-2020 en el plan de acción español sobre drogas, especialmente el papel de las OSC en dicho impacto, contemplando las fortalezas percibidas y las propuestas de mejora de las OSC. Para realizar el estudio se utilizó una metodología cualitativa (Flick, 2018), con un enfoque de Investigación-Acción (Creswell y Creswell, 2017). El instrumento empleado para el análisis fue un grupo de discusión como fuente primaria y una revisión de artículos, informes y estudios diversos como fuente secundaria. Como estrategia de trabajo, se propuso una investigación de método participativo. Durante el procedimiento de recogida de los hallazgos se hizo uso del reporte *Consolidated criteria for Reporting Qualitative Research-COREQ*- (Tong, Sainsbury y Craig, 2007).

Se optó por la técnica del grupo de discusión, en este caso concreto un panel de expertos sobre intervención en adicciones. Se seleccionaron un grupo de personas relevantes sobre el tema, considerados todos ellos como informantes clave a nivel internacional (Tiburcio y Kres-

Recibido: Julio 2021; Aceptado: Enero 2022.

Enviar correspondencia a:

Antonio Jesús Molina Fernández. Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Psicología Social, del Trabajo y Diferencial.
E-mail: antmolin@ucm.es

sel, 2011). Las condiciones de elección de los informantes fueron: miembros de una organización no gubernamental; con relevancia en la red nacional e internacional; en activo a nivel local, nacional e internacional; con conocimientos contrastados sobre el aspecto a analizar (políticas de intervención en adicciones); y con al menos 10 años de recorrido en la evolución del problema.

Hay temas recurrentes en el grupo de discusión y en cualquier tipo de reunión con las OSC españolas: la financiación, la coordinación entre las administraciones públicas y las ONG, el desfase entre los planes y estrategias y las realidades de las organizaciones en el trabajo diario, la larga distancia entre la investigación y la intervención (Belackova, Ritter, Shanahan y Hughes, 2016). Se expresó en varias ocasiones la necesidad de canales institucionales de comunicación entre la OSC y la administración. La estructura formal del Consejo permite la participación activa de la OSC, pero ha habido (como se confirma en el *focus group*) una brecha entre la propuesta y la participación real de las ONG en este foro, que no ha mantenido la frecuencia original en las reuniones y productos. Hay una reivindicación muy clara del Consejo Español de Drogodependencias y Otras Adicciones como herramienta útil para conectar las políticas españolas con el compromiso de las OSC. Hay otra propuesta de las OSC sobre la necesaria inclusión de las organizaciones de usuarios de drogas en los foros formales, para escuchar la voz de las personas afectadas. Como conclusión, si bien es cierto que el Plan de Acción Europeo trata temas de relevancia y de primera necesidad, y propone una serie de acciones que representan un cambio y una mejora, la realidad es que la teoría no llega a trasladarse del papel a la acción, sino que permanece en un plano teórico, especialmente en la reducción del daño (Belackova et al., 2016). Así mismo, el debate permanece hoy en día en la necesidad de intervenir en la oferta de las drogas como medida para luchar contra las mismas, en lugar de intervenir en la demanda de estas, lo que según varios estudios representaría un avance en la gestión del consumo de drogas (Korf, O’Gorman y Werse, 2017).

Reconocimientos

Al Civil Society Forum on Drugs por su impulso, financiación y apoyo durante la investigación. A todas/os las/os participantes en el estudio. A la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid, especialmente al Departamento de Psicología Social, del Trabajo y Diferencial.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún potencial conflicto de interés en relación con este artículo.

Referencias

- Belackova, V., Ritter, A., Shanahan, M. y Hughes, C. E. (2016). Assessing the concordance between illicit drug laws on the books and drug law enforcement: Comparison of three states on the continuum from “decriminalised” to “punitive”. *The International Journal of Drug Policy*, 41, 148-157. doi:10.1016/j.drugpo.2016.12.013.
- Creswell, J.W. y Creswell, J.D. (2017). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*. SAGE Publications.
- Ernesto, S. P. (2017). UNGASS 2016 y el nuevo paradigma sobre el problema mundial de las drogas. *Desafíos*, 29, 353-367. Recuperado de <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/desafios/article/view/5302>.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2017). *Respuestas sanitarias y sociales a los problemas relacionados con las drogas: Una guía europea*. Luxemburgo: Oficina de publicaciones de la Unión Europea. Recuperado de https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en.
- Flick, U. (2018). *An introduction to qualitative research*. SAGE Publications.
- Korf, D. J., O’Gorman, A. y Werse, B. (2017). The European society for social drug research: A reflection on research trends over time. *Drugs: Education, Prevention & Policy*, 24, 321-323. doi:10.1080/09687637.2017.1346061.
- O’Gorman, A., Quigley, E., Zobel, F. y Moore, K. (2014). Peer, professional, and public: An analysis of the drugs policy advocacy community in Europe. *The International Journal of Drug Policy*, 25, 1001-1008. doi:10.1016/j.drugpo.2014.04.020.
- Plan Nacional Sobre Drogas (2020). National strategy on addictions 2017-2024. Madrid, Government Delegation for the National Plan on Drugs. NIPO: 731-19-004-2. Recuperado de https://pnsd.sanidad.gob.es/pnsd/estrategiaNacional/docs/ESTRATEGIA_ADICCIONES_2017-2024_en_ingles.pdf.
- Tiburcio, N. y Kressel, D. (2011). An enhanced understanding of therapeutic communities worldwide. *Revista Adicción y Ciencia*, 1. Recuperado de http://adiccionyciencia.info/wp-content/uploads/2015/10/tiburcio_1_4.pdf.
- Tong, A., Sainsbury, P. y Craig, J. (2007). Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *International Journal for Quality in Health Care*, 19, 349-357. doi:10.1093/intqhc/mzm042.

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. Enfaticé y resume 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

Estimulación cerebral no invasiva combinada con neuroimagen: Hacia una medicina de precisión en el tratamiento de las adicciones

*Non-invasive brain stimulation combined with neuroimaging:
Towards precision medicine in the treatment of addictions*

KILIAN ABELLANEDA-PÉREZ, LAIA MIQUEL, PILAR LUSILLA-PALACIOS, ANTONI GUAL 3

originales / originals

Factores asociados al consumo frecuente de marihuana en jóvenes antes de su ingreso a centros juveniles de diagnóstico y rehabilitación en Perú

Factors associated with frequent marijuana consumption in young people before admission to juvenile detention centers in Peru

ALI AL-KASSAB-CÓRDOVA, GONZALO CORNEJO-VENEGAS, NATALY GACHARNA-MADRIGAL, CARLOS BAQUEDANO-ROJAS, GUILLERMO DE LA BORDA-PRZAK, CHRISTIAN R. MEJIA 9

Fases de la recuperación psicológica en pacientes dependientes del alcohol tras un tratamiento intensivo: un seguimiento de 4 años

Psychological recovery stages of alcohol dependent patients after an intensive outpatient treatment: A 4-year follow-up study

FRANCISCO ARIAS, ANA SION, REGINA ESPINOSA, ROSA JURADO-BARBA, MARTA MARÍN, ANDRÉS MARTÍNEZ MALDONADO, GABRIEL RUBIO 21

El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española

Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence and fatty acid amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population

FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS, JOSÉ RAMÓN DÁVILA PÍRIZ, ALBA PARRA GONZÁLEZ, SERGIO SÁNCHEZ ROMERO, EVA SÁNCHEZ-MORLA, ISRAEL AMPUERO SÁNCHEZ, JOSÉ ANTONIO RAMOS ATANCE 33

Impacto de las alteraciones neuropsicológicas sobre aspectos clínicos en tabaquismo

Impact of neuropsychological disorders on clinical aspects of smoking

RAQUEL MARTÍN RÍOS, IGNACIO MARTÍN TAMAYO, FRANCISCA LÓPEZ-TORRECILLAS 47

Asociaciones longitudinales entre el rasgo de mindfulness y conductas adictivas en adolescentes

Longitudinal associations between dispositional mindfulness and addictive behaviors in adolescents

NEREA CORTAZAR, ESTHER CALVETE 57

revisión / review

Documento de consenso sobre asma y tabaquismo del Foro Autonómico de Asma de la SEPAR

Consensus document on asthma and smoking of the Regional Asthma Forum of SEPAR

FRANCISCO J. ÁLVAREZ-GUTIÉRREZ, MARINA BLANCO-APARICIO, JAIME SIGNES-COSTA, ESTHER PASTOR-ESPLÁ, JUAN L. GARCÍA-RIVERO, JOSÉ G. SOTO-CAMPOS, FRANCISCO J. CALLEJAS-GONZÁLEZ, PEDRO JOSÉ ROMERO-PALACIOS, JUAN A. RIESCO-MIRANDA, CARLOS A. JIMÉNEZ-RUIZ 67

cartas al editor / letters to the editor

Evaluación del impacto de la estrategia europea de adicciones en el Plan Nacional Sobre Drogas español según la sociedad civil

Impact evaluation of European strategy on Spanish National Plan on Drugs and the role of civil society

ANTONIO JESÚS MOLINA-FERNÁNDEZ, MARÍA LUCÍA FEO-SERRATO, PABLO SERRADILLA-SÁNCHEZ 85