



Adicciones

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

ISSN 0214-4840



FINANCIADO POR:

2015 | Vol. 27 |

n. 3

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

editor		editores asociados					
PILAR ALEJANDRA SÁIZ Universidad de Oviedo CIBERSAM, Oviedo		SUSANA AL-HALABÍ CIBERSAM, Oviedo GREGORIO BARRIO Instituto Carlos III, Madrid MAITE CORTÉS Universidad de Valencia MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona		GERARDO FLÓREZ Unidad de Conductas Adictivas, Ayuntamiento de Ourense – CHUO, Ourense EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia MIQUEL MONRÁS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona		ENRIQUETA OCHOA Hospital Ramón y Cajal, Madrid GABRIEL RUBIO Universidad Complutense, 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 TOM BABOR Connecticut University. Farmington, Connecticut, Estados Unidos 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, Oviedo COLIN BREWER The Staplefor Centre. Londres, Reino Unido ANGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos		M^a ISABEL COLADO Universidad Complutense, Madrid LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid 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, Oviedo ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Atava ANTONI GUAL SOLÉ Unitat de Alcoholologia de la Generalitat de Cataluña, Barcelona MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Atava WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos NICK HEATHER Norumbria 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 LEUKEFFELD 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 RICAUURTE Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos JUAN RODÉS TEIXIDOR Hospital Clínic, Barcelona FERNANDO RODRÍGUEZ DE FONSECA IMABIS. Hospital Carlos Haya, Málaga JESÚS RODRÍGUEZ MARÍN Universidad Miguel Hernández. San Juan, Alicante ALICIA RODRÍGUEZ MARTOS Agència de Salut Pública de Barcelona 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 KAIIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid MARTA TORRÉNS Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona MIGUEL ÀNGEL TORRES FERNÁNDEZ Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia M^a PAZ VIVEROS Universidad Complutense, Madrid	
comité de expertos							
CARLOS ALONSO Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha MIGUEL AMENGUAL MUNAR Consell de Mallorca, Palma de Mallorca FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid BELÉN ARRANZ Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona VICENT BALANZÀ Universitat de València – CIBERSAM, Valencia JESÚS BEDATE VILLAR Universidad de Valencia HILARIO BLASCO Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid M^a TERESA BOBES-BASCARÁN CIBERSAM, Valencia XAVIER CASTELLS Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Gerona RUTH CUNILL CLOTET Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona SERGIO FERNÁNDEZ-ÁRTAMENDI CIBERSAM, Oviedo		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 JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL CASTILLO Universidad Miguel Hernández, Alicante JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona JOSEP GUARDIA SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias. CIBERSAM, Oviedo MONTSE JUAN JEREZ Irefrea, Palma de Mallorca MIGUEL ÀNGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya M^a ANGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela		JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁCER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid ALFONSO PALMER POL Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca FRANCISCO PASCUAL PASTOR Conselleria de Sanitat, Valencia EDUARDO J. PEDRERO PÉREZ CAD 4 Ayuntamiento de Madrid CÉSAR PEREIRO Plan de Galicia sobre Drogas. A Coruña BARTOLOMÉ PÉREZ GÁLVEZ Hospital Universitario de San Juan, Alicante JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA Hospital Vall d'Hebron, Barcelona JUAN LUIS RECIO Universidad Complutense, Madrid CARLOS RONCERO Hospital Vall d'Hebron, Barcelona		TÉRESA SALVADOR LLIVINA Centro de Estudios sobre Promoción de la Salud, Madrid ROBERTO SECADES Universidad de Oviedo, Oviedo PEDRO SEIJO 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 Drogodepen- dientes "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	
<p>I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DEP. LEGAL: V-1543-1989 imprime: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706</p>							
<p>dirigir correspondencia a: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona Tel.: (+34) 932103854 • E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org • www.socidrogalcohol.org</p>							

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, PSYCINFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y
SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE).TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

editorial

- Drogas, Trastorno por Uso de Sustancias y Conducción: La intervención de los profesionales que trabajan en adicciones**
Drugs, Substance Use Disorder and Driving: Intervention of Health Professionals in the Treatment of Addictions
 FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ, JUAN CARLOS GONZÁLEZ-LUQUE, MARÍA SEGUÍ-GÓMEZ..... 161

originales / originals

- Intervención grupal para reducir la violencia de género entre consumidoras de drogas. Resultados de un estudio piloto en un centro comunitario de tratamiento de adicciones**
A group intervention to reduce intimate partner violence among female drug users. Results from a randomized controlled pilot trial in a community substance-abuse center
 JUDIT TIRADO-MUÑOZ, GAIL GILCHRIST, EVA LLIGOÑA, LOUISA GILBERT, MARTA TORRENS 168
- Manejo de pacientes dependientes de opiáceos: Comparación del coste asociado al uso de buprenorfina/naloxona o metadona, y sus interacciones con tratamientos concomitantes para comorbilidades infecciosas o psiquiátricas**
Management of opioid-dependent patients: comparison of the cost associated with use of buprenorphine/naloxone or methadone, and their interactions with concomitant treatments for infectious or psychiatric comorbidities
 CARLOS RÓNCERO, RAQUEL DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ, TOMÁS DÍAZ, JOSÉ MANUEL FERNÁNDEZ, RAFAEL FORCADA, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ, PEDRO SEIJO, ANTONIO TERÁN, ITZIAR OYAGÜEZ 179
- Evaluación del consumo de riesgo de alcohol en estudiantes universitarios de la Facultad de Farmacia**
Alcohol consumption in college students from the pharmacy faculty
 LAIA MIQUEL, MIQUEL RODAMILANS, ROSA GIMÉNEZ, TRINITAT CAMBRAS, ANNA MARIA CANUDAS, ANTONI GUAL 190
- La regulación publicitaria de los juegos de azar online en España. Una reflexión sobre la protección del menor**
Online Gambling Advertising Regulations in Spain. A Study on the Protection of Minors
 PILAR BUIL, MARIA JOSÉ SOLÉ MORATILLA, PABLO GARCÍA RUIZ 198
- Policonsumo de drogas y su relación con el contexto familiar y social en jóvenes universitarios**
Polydrug use and its relationship with the familiar and social context amongst young college students
 OLGA HERNÁNDEZ-SERRANO, SÍLVIA FONT-MAYOLAS, MARIA EUGÈNIA GRAS 205

revisión / review

- Los Antagonistas de los Receptores Opioides en el Tratamiento del Alcoholismo**
Opioid Receptor Antagonists in the Treatment of Alcoholism
 JOSEP GUARDIA SERECIGNI 214

cartas al editor / letters to the editor

- Nuevas Drogas Psicoactivas**
New Psychoactive Drugs
 HELEN DOLENGEVICH-SEGAL, BEATRIZ RODRÍGUEZ SALGADO, JORGE GÓMEZ-ARNAU RAMÍREZ, DANIEL SÁNCHEZ-MATEOS..... 231

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos

NIF Profesión

Dirección Nº Piso

Tel. Población D.P. Provincia

E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2015

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 BOLETIN A:

SOCIDROGALCOHOL – Avda. Vallcarca, 180. 08023 Barcelona (España)
Tel/Fax. +34 932 103 854. E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

Drogas, Trastorno por Uso de Sustancias y Conducción: La intervención de los profesionales que trabajan en adicciones

Drugs, Substance Use Disorder and Driving: Intervention of Health Professionals in the Treatment of Addictions

FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ*, JUAN CARLOS GONZÁLEZ-LUQUE**, MARÍA SEGUÍ-GÓMEZ**

*Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. **Dirección General de Tráfico, Madrid.

Ya no hay dudas: conducir con la presencia de drogas es un problema real, se asocia a un mayor riesgo de implicación en colisiones de tráfico, y la intervención dirigida a evitar conducir con la presencia de drogas constituye una prioridad (Álvarez y González-Luque, 2010; DRUID, 2012; Schulze et al., 2012).

En este artículo se utiliza el concepto de *lesiones por colisiones de tráfico* y no el término inadecuado de accidentes de tráfico. La gran mayoría de las lesiones por colisiones de tráfico son evitables (Álvarez, 2005; Redelmeier y McLellan, 2013). De ahí el interés de esta editorial, sensibilizar a los profesionales sanitarios, y en particular a los que tratan a pacientes con trastorno por uso de sustancias (TUS), acerca de que pueden y deben intervenir en la prevención de las lesiones por colisiones de tráfico, ya que se trata de lesiones evitables, tal como señalaba el eslogan del Día Mundial de la Salud de 2004, “*la seguridad vial no es accidental*” (Álvarez, 2005).

Cuando se habla de drogas y seguridad vial, sin lugar a dudas, la más peligrosa es el alcohol. De acuerdo a las conclusiones del proyecto europeo DRUID (DRUID, 2012; Schulze et al., 2012), las intervenciones en relación a otras drogas distintas del alcohol no pueden realizarse a costa de reducir las intervenciones en relación al alcohol (Romano,

Torres-Saavedra, Voas y Lacey, 2014). Y ello es aplicable a los profesionales que trabajan en el campo de las adicciones: intervenir en relación al alcohol y las drogas y la conducción, debe realizarse de forma integrada, y en ningún caso dejando de actuar en relación al alcohol.

Sobre la terminología: Conducir con la presencia de drogas

En este artículo se menciona el término conducir con la presencia de drogas, es decir con cantidades cuantificables de drogas en el organismo, y se evita el término *conducir bajo los efectos o influencia de drogas*. En algunos países se utiliza el criterio de *tolerancia cero*: es decir, cuando cualquier nivel de droga en el organismo es sancionable, o si se establece una determinada concentración en el organismo, o punto de corte, por encima del cual es sancionable conducir. En otros casos se habla de *deterioro*, cuando lo que no está permitido, y por tanto es sancionable, es el hecho de que el conductor muestre indicios de deterioro (conducción bajo la influencia o bajo los efectos), lo que se suele evidenciar mediante la utilización de diversas pruebas de campo (pruebas de coordinación... etc.) (Álvarez y González-Luque, 2014).

Recibido: Marzo 2015; Aceptado: Junio 2015

Enviar correspondencia a:

F. Javier Álvarez. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, C/ Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, España.
E-mail: alvarez@med.uva.es

Conducir con la presencia de drogas: ¿un problema real?

Diversos estudios previos han mostrado que conducir con presencia de drogas es frecuente (Barlés, Escario y Galbé, 2014; EMCDDA, 2007; Verstraete y Legrand, 2014), si bien los resultados deben analizarse teniendo en cuenta el tipo de población de conductores incluida (población general, infractores, lesionados o fallecidos).

El proyecto europeo DRUID (DRUID, 2012; Schulze et al., 2012) ha aportado datos a nivel europeo, obtenidos en controles de carretera realizados al azar: en el 8.43% (rango: 1.34-15.01%) de los conductores se confirmó la presencia de alcohol/drogas/ciertos medicamentos, existiendo grandes diferencias entre países: en Italia (15.01%) y en España (14.85%) fueron los países donde más frecuentemente se encontraron conductores positivos en alguna sustancia. A nivel Europeo, la droga (sin considerar las asociaciones de sustancias) más frecuentemente detectada fue el alcohol (3.48%), seguida del cannabis (THC) (1.32%) y cocaína (0.42%). La mayor prevalencia de positivos a cannabis y cocaína se observó en conductores españoles. Además, es preciso resaltar que el porcentaje de conductores que conducen con presencia de alguna droga en España (7.63%) es el más elevado de todos los países participantes en el estudio.

Según un estudio reciente (Fierro, González-Luque, Seguí-Gomez y Álvarez, 2015), realizado en muestras representativas de conductores de vehículos de España en 2008/9 y 2013, se ha observado un descenso en la frecuencia de conductores con presencia de alcohol (4.92% [IC 95%, 4.18-5.66] en 2008/9 y 3.41% [2.27-4.07] en 2013) y drogas (6.93% [6.07-7.80] en 2008/9 y 4.87% [4.09-5.65] en 2013). El descenso en los casos positivos a drogas se ha debido en gran medida a un descenso en los casos positivos a cannabis. El uso rutinario de controles de drogas en carretera podría haber sido un factor contribuyente a ese descenso observado.

Drogas y riesgo de accidentabilidad

En la actualidad el desarrollo de intervenciones preventivas ha de basarse en la evidencia científica. Por ello una de las prioridades del proyecto Europeo DRUID fue analizar el riesgo de accidentalidad (lesiones graves o muerte) de conducir con la presencia de drogas (DRUID, 2012; Schulze et al., 2012).

Para la interpretación de los resultados en el proyecto DRUID se establecieron 4 niveles de riesgo:

Ligero incremento del riesgo (RR=1-3): Riesgo asociado a la conducción con presencia de alcohol (en sangre) entre 0.1 y <0.5 g/L, y a conducir con presencia de cannabis.

Incremento medio del riesgo (RR=2-10): Para la conducción con una concentración de alcohol (en sangre) entre 0.5 g/L y < 0.8 g/L, o con la presencia de cocaína, opiáceos

ilegales y medicinales, benzodiazepinas y Z-hipnóticos (sin mezclar unos grupos de sustancias con otros).

Incremento alto del riesgo (RR=5-30): Conducción con presencia de alcohol (en sangre) entre 0.8 y <1.2 g/L, así como con la presencia de anfetaminas y con la mezcla de diferentes drogas.

Incremento extremadamente alto del riesgo (RR=20-200): Conducción con presencia de alcohol (en sangre) \geq 1.2 g/L, y con la presencia de alcohol y drogas simultáneamente.

Por tanto, los datos muestran que el alcohol (\geq 0.8 g/L), y la combinación o policonsumo (alcohol+drogas o asociación de drogas), se asocian al mayor riesgo de colisión de tráfico.

En el caso del cannabis es sobre el que mayor información disponemos, y sobre el que se podría establecer una relación entre concentración y riesgo (Asbridge, Hayden y Cartwright, 2012; Laumon et al., 2006; Verstraete y Legrand, 2014). Recientemente Elvik (2013) y Verstraete y Legrand (2014) han revisado la información de que disponemos en relación al alcohol, drogas y ciertos tipos de medicamentos y colisiones de tráfico.

Conducir con presencia de drogas: aspectos legislativos

En la mayoría de países esta sancionada la conducción con presencia de drogas (EMCDDA, 2015). Si analizamos el caso de España, estamos ante una materia regulada tanto como infracción en el ámbito administrativo, como delito en el ámbito penal, si bien nunca pueden concurrir ambas sanciones simultáneamente. El modelo pasa por una diferenciación entre la "presencia" y el peligro abstracto en las leyes administrativas (criterio de tolerancia cero) y la "influencia" (criterio de deterioro) y el peligro concreto del Código Penal (Álvarez y González-Luque, 2014).

Recientemente la legislación Española ha introducido cambios relevantes (Ley 6/2014) acerca de:

- La prohibición de la conducción con la presencia de drogas en el organismo; es decir, el principio de "tolerancia cero" en materia de drogas y conducción.
- La consideración de la prueba salival, mediante dispositivo autorizado, como medio preferente para detectar in situ la presencia de drogas en el organismo y como medio electivo para su posterior análisis de confirmación.
- La sanción por conducir con presencia de drogas en el organismo o por negarse a realizar las pruebas para su detección, se establece en 1.000 €, además de la pérdida de 6 puntos del carnet de conducir.

La realización de pruebas en carretera para la detección de drogas: saliva versus sangre

Hasta ahora, y debido a las dificultades jurídicas y prácticas para la extracción de sangre, era poco frecuente que se

realizasen pruebas en carretera para detectar la presencia de drogas en el conductor. En la actualidad, sin embargo, es posible determinar las drogas en saliva, más específicamente en “fluido oral”, mediante métodos no cruentos ni invasivos. Estos sistemas ya están disponibles y se utilizan de forma rutinaria. Aunque existen ciertas limitaciones, en especial en relación con la sensibilidad, especificidad y puntos de corte (Verstraete, 2005), la detección de drogas en fluido oral es garantista cuando el análisis en carretera se asocia a un posterior análisis de confirmación en laboratorio, como es el caso de la regulación legal de España.

En la prueba en carretera se utilizan distintos dispositivos. En el caso de España, en la actualidad, se están utilizando Dräger DrugTest® 5000, DrugWipe®, Alere™ DDS®2 Mobile Test System. Con ellos se pueden detectar diversos grupos de sustancias: cannabis, opiáceos, cocaína, anfetamina y análogos, benzodiazepinas, etc. Es preciso señalar que estos dispositivos detectan en fluido oral la sustancia activa lo que supone la constatación de consumo reciente.

En el proyecto DRUID se estableció el listado de sustancias a detectar (27) y sus puntos de cortes analíticos para la prueba de confirmación y cuantificación por cromatografía, con el fin de su uso para estudios epidemiológicos. Es preciso señalar que la información de que se dispone sobre la equivalencia entre sangre y saliva (fluido oral) es limitada, si bien la utilizada en el DRUID se considera en la actualidad como de referencia (DRUID, 2012; Schulze et al., 2012). Recientemente se han propuesto equivalencias entre sangre y fluido oral para 12 sustancias (Gjerde, Langel, Favretto y Verstraete, 2014).

La realización en conductores de pruebas de drogas en fluido oral es ya una situación sin retorno en los países desarrollados.

¿Qué podemos hacer los profesionales sanitarios?

Hasta ahora nos hemos referido en general a los conductores, y a conducir con la presencia de drogas. Sin embargo, los profesionales que tratan las adicciones atienden a los pacientes con TUS. ¿Por qué es para estos profesionales la conducción algo importante y relevante en su práctica clínica? ¿y porque deben de intervenir activamente?

1. ¿Conducen nuestros pacientes con TUS?

Estudios previos (Álvarez, Gómez-Talegón y Marcos, 2010) ya sugerían que estos pacientes conducían con frecuencia. Pero han sido los datos del estudio multicéntrico español PROTEUS (Roncero et al., 2013) los que lo han confirmado: una parte relevante de los pacientes dependientes de opiáceos en tratamiento conduce (52%). El 94% de los pacientes estaban en tratamiento con metadona, con una dosis media de 60 mg/día; a esta dosis la metadona interfiere, o puede interferir, con la conducción. Los pacien-

tes que conducían presentaban menos problemas legales. Ello podría ser debido a que el hecho de conducir vehículos podría ser un factor de “normalización” para el paciente, siendo necesario en algunos casos para su actividad profesional. Es por ello que se debe prestar atención a que estos pacientes puedan conducir con seguridad.

2. Los pacientes con TUS, déficits neuropsicológicos y aptitud para conducir

El uso continuado de drogas se asocia con déficits en varios dominios o campos neuropsicológicos. Por otra parte, los pacientes con TUS presentan frecuente comorbilidad orgánica y frecuente patología dual. Finalmente, los pacientes con TUS reciben tratamiento específico para su adicción, así como tratamiento psicofarmacológico complementario, que puede interferir con el rendimiento psicomotor y una adecuada aptitud para conducir.

Es importante tener en cuenta estos tres aspectos, i) la propia enfermedad, la adicción, y los déficits neuropsicológicos, ii) la comorbilidad-patología dual, y iii) el tratamiento farmacológico en el proceso de tratamiento/reinserción de los pacientes con TUS (Baldaccino et al., 2012; Lorea et al., 2011; Lundqvist, 2005; Soler, Balcells y Gual, 2014).

La normativa europea (CD 439/1991/EEC) y la normativa española (Real Decreto 818/2009) establece en qué circunstancias no se puede otorgar o prorrogar el permiso de conducción. En el caso de España, la valoración de la aptitud para conducir se realiza en los Centros de Reconocimiento de Conductores (CRC). El diagnóstico de un TUS por sí mismo no implica un deterioro de la capacidad de conducir que impida la conducción. En todo caso, la evaluación del conductor con TUS debe hacerse de forma individual en dichos CRC, con la necesaria valoración del informe del facultativo que trate al paciente.

Un aspecto que genera problemas en la práctica clínica es la valoración de la aptitud para conducir y la información a los CRC. En ocasiones el profesional sanitario debe emitir un informe para estos CRC sobre el paciente, bien a petición de este, de los propios CRC o de las autoridades. La función del profesional que atiende a los pacientes con adicciones no es señalar si el paciente puede o no conducir, sino de informar acerca de la situación clínica del paciente. El informe de valoración debe contener: diagnóstico, cumplimiento y adherencia al tratamiento, fechas de remisiones o recaídas, conducta y riesgo suicida, tiempo desde que está estable, y posibles efectos secundarios de la medicación, así como si consume o no cualquier tipo de drogas (por ejemplo, análisis de drogas en orina, etc) (Álvarez y González-Luque, 2014).

Otra cuestión relacionada con la anterior, pero independiente, es el consejo médico que se debe ofrecer al paciente en cada visita, y en particular si debe o no conducir, o limitar sus actividades, en base a su situación clínica. Estos aspectos serán analizados con mayor detalle en apartado 6.

3. ¿Tienen un mayor riesgo de colisiones de tráfico los pacientes con TUS?

Los conductores con determinadas patologías psiquiátricas presentan un mayor riesgo de colisión de tráfico que los conductores sanos. En un metanálisis (Vaa, 2003) en el que se analiza el riesgo de colisión de tráfico en relación a los procesos orgánicos y mentales señalados en la Directiva Europea CD 91/439/EEC, los trastornos mentales son una de las condiciones que presentan mayor riesgo de implicación en colisión de tráfico (RR= 1,72, IC 95%, 1,48-1,99), junto con el abuso o dependencia del alcohol (RR = 2,00, IC 95%, 1,89- 2,12) y el abuso o dependencia de drogas (RR = 1,58, IC 95%, 1,45-1,73).

Por otra parte, diversos estudios (Álvarez, Gómez-Talegón y Marcos, 2010; Gomes et al., 2013) evidencian que los pacientes con TUS presentan una elevada accidentalidad, no sólo colisiones de tráfico, y que dichas colisiones de tráfico contribuyen al exceso de mortalidad de estos pacientes, aun cuando esta no sea la principal causa de mortalidad (Degenhardt et al., 2014).

4. La prescripción de fármacos al paciente con TUS y conductor

El empleo de fármacos para tratar la patología de base (TUS), patología dual y comorbilidad orgánica, hace que la prescripción fármacos sea frecuente en estos pacientes, como ya se ha comentado.

De los fármacos autorizados para el tratamiento de las adicciones, bupropion, vareclidina, naltrexona, buprenorfina y metadona incluyen el pictograma de medicamentos y conducción en España (Fierro, Gómez-Talegón y Álvarez, 2013), mientras que no lo poseen la nicotina, ni el acamprosato, carbimida, disulfiram y nalmefeno (AEMPS, 2015; Álvarez y González-Luque, 2014). Por otra parte, la ficha técnica y el prospecto incluye información sobre el efecto de la medicación en la conducción (Ravera et al., 2012).

Aunque el citado pictograma solo tiene carácter informativo, se debe prestar atención a este hecho e informar siempre al paciente. En especial cuando la mayoría de los pacientes con TUS van a estar en tratamiento con psicofármacos: de los 198 principios activos autorizados del grupo N en España, 180 llevan pictograma (AEMPS, 2015; Álvarez y González-Luque, 2014).

Recientemente ha sido objeto de atención los pacientes en programas de mantenimiento con agonistas opiáceos (metadona y buprenorfina) y la conducción de vehículos (Strand, Fjeld, Arnestad y Morland, 2013; Soyka, 2014). Ambos fármacos pueden afectar a la capacidad para conducir con seguridad, de ello se informa en la ficha técnica, prospecto, y tienen el pictograma de medicamentos y conducción de vehículos en España. Se han señalado algunas ventajas de la buprenorfina (Roncero et al., 2013) en el sentido de que deterioraría menos el rendimiento psicomotor en

pacientes con TUS por opiáceos que la metadona (Rapeli, Fabritius, Kalska y Alho, 2011; 2012).

El factor clave es la patología, los déficits neuropsicológicos y la comorbilidad médica y psiquiátrica. La medicación es un factor añadido: esta puede interferir negativamente al principio del tratamiento, pero a medida que el paciente mejora en su situación clínica el efecto es positivo. Se debe prestar especial atención a la prescripción de fármacos en estos pacientes y la posibilidad de interacciones que aumenten en especial los efectos sedantes sobre el SNC, efectos anticolinérgicos y efectos sobre la visión, y debe evitarse el consumo de alcohol y otras drogas (Álvarez y González-Luque, 2014).

Los profesionales sanitarios deben conocer e informar a sus pacientes, especialmente en el campo de las adicciones, acerca de que cierta medicación (opiáceos, benzodiacepinas...) podría dar positivo en los controles de drogas en carretera.

5. El tratamiento reduce la siniestralidad por tráfico de los pacientes con TUS

Cada vez existe mayor evidencia de que el hecho de que el paciente con TUS esté en un programa de tratamiento contribuye a reducir su implicación en colisiones de tráfico (Darke et al., 2004; Gómez-Talegón y Álvarez, 2006).

En un estudio Noruego (Bukten et al., 2013), con un seguimiento de 9 años y que recoge los datos de colisiones e infracciones de tráfico de pacientes en tratamiento de sustitución de opiáceos, antes, durante y después el tratamiento, se observó que en los pacientes en tratamiento de sustitución de opiáceos se reducían las colisiones e infracciones de tráfico en un 40%.

6. Drogas, adicciones y conducción de vehículos: la información y los consejos al paciente con TUS

A continuación presentamos los puntos clave, en nuestra opinión, sobre la información y el consejo médico/sanitario a los pacientes con TUS.

- En base a la evidencia científica en pacientes con TUS y la conducción de vehículos (cambios de conducta al volante y agresividad vial (Benavidez, Flores, Fierro y Álvarez, 2013), frecuente implicación en colisión de tráfico de tráfico y otro tipo de accidentes (Álvarez, Gómez-Talegón y Marcos, 2010; Coghlan y Macdonald, 2010; Darke, Kelly y Ross, 2004; Macdonald et al., 2004), mayor riesgo de accidentalidad de tráfico (Schulze et al., 2012; Verstraete y Legrand, 2014)), se debe informar a los pacientes de que si conducen con la presencia de drogas están adoptando una conducta de riesgo para ellos y para el resto de usuarios de las vías (Álvarez y González-Luque, 2010; 2014).
- Se debe informar a los pacientes de que la enfermedad, comorbilidad, etc, y los efectos de la medicación puedan afectar su aptitud para conducir con seguridad. En este sentido, se ha evidenciado que el consejo médico a

pacientes que potencialmente no eran aptos para conducir, contribuía a una reducción en las colisiones por tráfico (Redelmeier et al., 2012).

- Prescribir la medicación que menos interfiere con el rendimiento psicomotor es prioritario. Evitar las interacciones farmacodinámicas que potencien los efectos sedantes, anticolinérgicos y sobre la visión es importante. Para ello, además, se debe informar al paciente de que no puede consumir alcohol y/o drogas, no solo para no conducir con presencia de drogas, sino además porque así se evitan posibles interacciones medicamentosas.
- Deben ser informados de que el tratamiento no solo mejora su proceso patológico, sino que se asocia a una menor implicación en colisiones de tráfico.
- Además, deberían ser informados de que los dispositivos actuales detectan la presencia de drogas y ciertos medicamentos (opiáceos, benzodiacepinas...) en saliva, y que serán en su caso sancionados. En España se prevé una futura regulación que evite esta sanción si están siendo controlados medicamente y cumplen determinadas criterios.

Un aspecto importante es el consejo o recomendación de conducir o no: Sin lugar a dudas, los momentos más críticos son al inicio del tratamiento. Se debe recomendar a los pacientes no conducir o limitar al máximo (trayectos cortos, descansar frecuentemente...) el conducir. Esta recomendación deberá actualizarse en cada visita al principio del tratamiento según la evolución clínica de cada paciente. Una adecuada información permitirá al paciente ser consciente del riesgo vial para él y el resto de usuarios de las vías.

Otro aspecto es si el paciente tiene o no la adecuada aptitud para conducir (véase punto 2). Ello debe ser evaluado por el organismo competente, en el caso de España en los Centros de Reconocimiento de Conductores. Pero en cualquier caso no evita que como profesionales sanitarios informemos al paciente con TUS y le recomendemos que no conduzca, ni realice otras actividades de riesgo, cuando procede.

Se ha elaborado un tríptico con algunos de los aspectos que los pacientes con TUS deben conocer sobre drogas y conducción (Álvarez y González-Luque, 2014).

Conclusión

Conducir vehículos es un buen factor de pronóstico para la integración social del paciente con TUS y se deben desarrollar intervenciones para su implementación, permitiendo o favoreciendo que estos pacientes conduzcan con seguridad bajo supervisión médico-psicológica. Los profesionales sanitarios deben implicarse activamente, informando y aconsejando a sus pacientes (Redelmeier y Tien, 2014) así como seleccionando adecuadamente la medicación a prescribir.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Financiación

La realización de este trabajo (F. Javier Álvarez) ha sido realizada a través de la participación en la Red Temática de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Red de Trastornos Adictivos nodo RD12/0028/0012.

Referencias

- AEMPS (2015). Medicamentos y conducción. Recuperado de <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/home.htm>
- Álvarez, F. J. (2005). La prevención de las lesiones derivadas de las colisiones de tráfico. *Semergen – Medicina de Familia*, 31, 151-153. doi:10.1016/S1138-3593(05)72904-X.
- Álvarez, F. J., Gómez-Talegón, T. y Marcos, A. (2010). Accident rates for drug-dependent patients in treatment for substance dependence: a pilot trial. *Traffic Injury Prevention*, 11, 460-465. doi:10.1080/15389588.2010.492844.
- Álvarez, F. J. y González-Luque, J. C. (2010). Illicit drugs and driving. *Medicina Clínica (Barc)*, 135, 549-551. doi:10.1016/j.medcli.2009.05.033.
- Álvarez, F. J. y González-Luque, J. C. (2014). Drogas, adicciones y aptitud para conducir. 3ª Ed. Valladolid: Universidad de Valladolid. Recuperado de <http://www.drogasyconduccion.com/otros.php?seccion=3>
- Asbridge, M., Hayden, J. A. y Cartwright, J. L. (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *British Medical Journal*, 344, e536. doi:10.1136/bmj.e536
- Baldacchino, A., Balfour, D. J., Passetti, F., Humphris, G. y Matthews, K. (2012). Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 2056-2068. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.06.006
- Barlés Arizon, M.J., Escario, J.J. y Galbé Sánchez-Ventura, J. (2014). Predictors of driving under the influence of alcohol among Spanish adolescents. *Adicciones*, 26, 96-105.
- Benavidez, D. C., Flores, A. M., Fierro, I. y Álvarez, F. J. (2013). Road rage among drug dependent patients. *Accident Analysis & Prevention*, 50, 848-853. doi:10.1016/j.aap.2012.07.010.
- Bukten, A., Herskedal, A., Skurtveit, S., Bramness, J. G. y Clausen, T. (2013). Driving under the influence (DUI) among patients in opioid maintenance treatment (OMT): a registry-based national cohort study. *Addiction*, 108, 1954-1961. doi:10.1111/add.12275.

- Coghlan, M. y Macdonald, S. (2010). The role of substance use and psychosocial characteristics in explaining unintentional injuries. *Accident Analysis & Prevention*, *42*, 476-479. doi:10.1016/j.aap.2009.09.010
- Council Directive 91/439/EEC of 29 July 1991 on driving licences. Official Journal, 1991; L 237: 0001-0024. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:31991L0439>
- Darke, S., Kelly, E. y Ross, J. (2004). Drug driving among injecting drug users in Sydney, Australia: Prevalence, risk factors and risk perceptions. *Addiction*, *99*, 175-185. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00604.x
- Degenhart, L., Larney, S., Randall, D., Burns, L. y Hall, W. (2014). Causes of death in a cohort treated for opioid dependence between 1985 and 2005. *Addiction*, *109*, 90-99. doi:10.1111/add.12337
- DRUID (2012). Final Report: Work performed, main results and recommendations. Revisión 2.0. Cologne: BAST. Recuperado de http://www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.html?nn=613800
- Elvik, R. (2013). Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. *Accident Analysis & Prevention*, *60*, 254-267. doi:10.1016/j.aap.2012.06.017.
- EMCDDA (2015). Legal approaches to drugs and driving. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index19034EN.html>.
- EMCDDA (2007). Drugs and Driving. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007. Recuperado de http://www.drugsandalcohol.ie/6368/1/EMCDDA_Selected_issue_2007_Driving.pdf
- Fierro, I., Gómez-Talegón, T. y Álvarez, F.J. (2013). The Spanish pictogram on medicines and driving: The population's comprehension of and attitudes towards its use on medication packaging. *Accident Analysis & Prevention*, *50*, 1056-1061. doi: 10.1016/j.aap.2012.08.009.
- Fierro, I., González-Luque, J.C., Seguí-Gómez, M. y Álvarez, F.J. (2015). Alcohol and drug use by Spanish drivers: Comparison of two cross-sectional road-side surveys (2008-9/2013). *International Journal of Drug Policy*, *26*, 794-797, doi:10.1016/j.drugpo.2015.04.021.
- Gjerde, H., Langel K., Favretto, D. y Verstraete, A.G. (2014). Estimation of equivalent cutoff thresholds in blood and oral fluid for drug prevalence studies. *Journal of Analytical Toxicology*, *38*, 92-98. doi:10.1093/jat/bkt122.
- Gomes, T., Redelmeier, D. A., Juurlink, D. N., Dhalla, I. A., Camacho, X. y Mamdani M. M. (2013). Opioid dose and risk of road trauma in Canada: a population-based study. *JAMA Internal Medicine*, *173*, 196-201. doi:10.1001/2013.jamainternmed.733
- Gómez-Talegón, M. T. y Álvarez, F. J. (2006). Road traffic accidents among alcohol-dependent patients: the effect of treatment. *Accident Analysis & Prevention*, *38*, 201-217. doi:10.1016/j.aap.2005.09.006
- Laumon, B., Gadegbeku, B., Martin, J. L., Biecheler, M. B. SAM Group (2006). Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *British Medical Journal*, *332*, 1298. doi:10.1136/bmj.332.7553.1298
- Ley 6/2014, de 7 de abril, por la que se modifica el texto articulado de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo. Recuperado de http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-3715
- Lorea, I., Fernández-Montalvo, J., Tirapu-Ustárroz, J., Landa, N. y López-Goñi, J. J. (2010). Neuropsychological performance in cocaine addiction: a critical review. *Revista de Neurología*, *51*, 412-426.
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *81*, 319-330. doi:10.1016/j.pbb.2005.02.017
- Macdonald, S., Mann, R. E., Chipman, M. y Anglin-Bodrug, K. (2004). Collisions and traffic violations of alcohol, cannabis and cocaine abuse clients before and after treatment. *Accident Analysis and Prevention*, *36*, 795-800. doi:10.1016/j.aap.2003.07.004
- Ravera, S., Monteiro, S., de Gier J. J., van der Linden, T., Gómez-Talegón, T., Álvarez, F.J. y the DRUID Project WP4 Partner (2012). A European approach to categorising medicines for fitness to drive: Outcomes of the DRUID project. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *74*, 920-931. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04279.x.
- Rapeli, P., Fabritius, C., Kalska, H. y Alho, H. (2011). Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clinical Pharmacology*, *21*, 11-13. doi:10.1186/1472-6904-11-13.
- Rapeli, P., Fabritius, C., Kalska, H. y Alho, H. (2012). Do drug treatment variables predict cognitive performance in multidrug-treated opioid-dependent patients? A regression analysis study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, *2*, 7-45. doi:10.1186/1747-597X-7-45.
- Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. Recuperado de <http://www.boe.es/boe/dias/2009/06/08/pdfs/BOE-A-2009-9481.pdf>
- Redelmeier, D. A., Yarnell, C. J., Thiruchelvam, D. y Tibshirani, R. J. (2012). Physicians' warnings for unfit drivers and the risk of trauma from road crashes.

- The New England Journal of Medicine*, 367, 1228-1236. doi:10.1056/NEJMsa1114310
- Redelmeier, D. A. y McLellan, B. A. (2013). Modern Medicine Is Neglecting Road Traffic Crashes. *PLoS Medicine*, 10, e1001463. doi:10.1371/journal.pmed.1001463
- Redelmeier, D. A. y Tien, H. C. (2014). Medical interventions to reduce motor vehicle collisions. *Canadian Medical Association Journal*, 186, 118-124. doi:10.1503/cmaj.122001.
- Romano, E., Torres-Saavedra, P., Voas, R. B. y Lacey, J. H. (2014). Drugs and alcohol: their relative crash risk. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 75, 56-64.
- Roncero, C., Álvarez, J., Barral, C., Gómez-Baeza, S., Gonzalvo, B., Rodríguez-Cintas, L.,... Casas M (2013). Driving and legal status of Spanish opioid-dependent patients. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 8, 19. doi:10.1186/1747-597X-8-19.
- Schulze, H., Schumacher, I. M., Urmeew, R., Auerbach, K., Álvarez, F. J., Bernhoft, I. M.,... Zlender B. (2012). Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe — findings from the DRUID project. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Publications Office of the European Union, Luxembourg. doi:10.2810/74023. Recuperado de http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_192773_EN_TDXA12006ENN.pdf
- Soler González, C., Balcells Oliveró, M. y Gual Solé, A. (2014). Alcohol related brain damage. State of the art and a call for action. *Adicciones*, 26, 199-207.
- Soyka, M. (2014). Opioids and Traffic Safety – focus on Buprenorphine. *Pharmacopsychiatry*, 47, 7-17. doi:10.1055/s-0033-1358707
- Strand, M. C., Fjeld, B., Arnestad, M. y Morland, J. (2013). Can patients receiving opioid maintenance therapy safely drive? A systematic review of epidemiological and experimental studies on driving ability with a focus on concomitant methadone or buprenorphine administration. *Traffic Injury Prevention*, 14, 26-38. doi:10.1080/15389588.2012.689451.
- Vaa, T. (2003). Impairments, diseases, age and their relative risks of accident involvement: Results from meta-analysis. Oslo: Institute of Transport.
- Verstraete, A. G. (2005). Oral fluid testing for driving under the influence of drugs: history, recent progress and remaining challenges. *European Journal of Forensic Sciences*, 50, 143-150. doi:10.1016/j.forsciint.2004.11.023
- Verstraete, A. G. y Legrand, S. A. (2014). Drug use, impaired driving and traffic accidents. 2nd Ed. EMCDDA Insights 16. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. Recuperado de http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_229259_EN_TDXD14016ENN.pdf

Intervención grupal para reducir la violencia de género entre consumidoras de drogas. Resultados de un estudio piloto en un centro comunitario de tratamiento de adicciones

A group intervention to reduce intimate partner violence among female drug users. Results from a randomized controlled pilot trial in a community substance-abuse center

JUDIT TIRADO-MUÑOZ*, GAIL GILCHRIST*,***, EVA LLIGOÑA**, LOUISA GILBERT****, MARTA TORRENS *,**

*Addiction Research Group, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

** Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

*** National Addiction Centre, Institute of Psychiatry, King's College, London, UK

**** Social Intervention Group, Columbia University, New York, NY, USA

Resumen

Antecedentes: Las mujeres usuarias de drogas son víctimas de violencia de género en mayor proporción que las mujeres en población general; sin embargo, pocas intervenciones se han desarrollado para reducir la violencia de género entre mujeres usuarias de drogas. *Métodos:* Una versión adaptada de la intervención "Women's Wellness Treatment" para reducir violencia de género y síntomas depresivos, ha sido evaluada mediante un ensayo clínico piloto en un centro de tratamiento ambulatorio en Barcelona, España. Catorce mujeres que recibían tratamiento ambulatorio para un trastorno por consumo de sustancias y que declararon ser víctimas de violencia en el mes anterior fueron incluidas en el ensayo clínico. Las participantes fueron asignados al azar para recibir 10 sesiones grupales de terapia cognitivo-conductual (IPaViT-CBT) o tratamiento habitual. La frecuencia de violencia, síntomas depresivos, consumo de sustancias, calidad de vida y estado de salud fueron evaluados al inicio del estudio y 1, 3 y 12 meses después de la intervención. Se realizó análisis por intención de tratar. *Resultados:* Se encontraron efectos moderados de la intervención en la reducción de maltrato psicológico, aumento de la asertividad y la reducción de la agresividad en la relación de pareja, y reducción en la frecuencia de consumo de alcohol hasta 3 meses después de la intervención. La intervención no redujo significativamente la probabilidad de ser víctima de cualquier tipo de violencia de género, los síntomas depresivos, calidad de vida o el estado de salud auto-referido, hasta 12 meses después de la intervención. *Conclusiones:* Los resultados de este estudio piloto indican que es factible realizar una intervención de 10 sesiones grupales de TCC entre las víctimas de violencia de género que reciben tratamiento por uso de sustancias en un centro comunitario de tratamiento de adicciones. Se requiere un ensayo clínico más robusto para replicar estos resultados.

Palabras clave: violencia de género; abuso de sustancias, mujeres, terapia cognitivo-conductual, intervención grupal, ensayo aleatorizado controlado.

Abstract

Background: A greater proportion of drug dependent women are victims of intimate partner violence (IPV) than women in the general population; however, few interventions have been developed to reduce IPV among drug dependent women. *Methods:* An adapted version of the Women's Wellness Treatment, to address IPV and depressive symptoms, was piloted in a randomized controlled trial conducted in outpatient treatment program in Barcelona, Spain among 14 women receiving outpatient treatment for a drug use disorder who screened positive for IPV in the previous month. Participants were randomly assigned to receive the 10 session cognitive behavioral therapy (IPaViT-CBT) group intervention or treatment as usual. The frequency of IPV, depressive symptoms, substance use, quality of life and health status were assessed at baseline and 1, 3 and 12 months post intervention. Intention to treat analysis was performed. *Results:* Moderate effects for the intervention were found in reducing psychological maltreatment, increasing assertiveness of IPV and reducing aggressiveness in the partner relationship, and in reducing the frequency of drinking up to 3 months post intervention. The intervention did not significantly reduce the likelihood of any IPV, depressive symptoms, quality of life or self-reported health status, up to 12-months post intervention.

Conclusion: This pilot trial suggests some initial support for the 10-session CBT group intervention among IPV victims who received treatment for drug use. Study findings indicate that it is feasible to deliver the intervention in a community substance abuse center. An adequately powered trial is required to replicate these results.

Keywords: intimate partner violence; substance abuse; females; cognitive behavioral therapy; group intervention; randomized controlled trial.

Recibido: Julio 2014; Aceptado: Diciembre 2014

Enviar correspondencia a:

Marta Torrens MD, PhD. Addiction Unit. Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Parc de Salut Mar, Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain. E-mail: mtorrens@parcdesalutmar.cat

La violencia de género (VG) produce creciente preocupación en el ámbito de la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de las mujeres a nivel mundial han sido víctimas de la VG por lo menos una vez en su vida (OMS, 2013). Las tasas de victimización por VG física y sexual son aún mayores entre las mujeres con un trastorno por uso de sustancias (TUS) (Cohen y Hien, 2006; El-Bassel, Gilbert, Witte, Wu y Chang, 2011; El-Bassel, Gilbert, Wu, Go y Hill, 2005; Miller, Downs y Testa, 1993), oscilando entre un 40-70% entre las mujeres en tratamiento por abuso de sustancias (Gilbert et al., 2006; Gilchrist, Blazquez y Torrens, 2011; Wagner et al., 2009). La victimización por VG está fuertemente asociada a problemas de salud mental (Campbell, 2002; Howard et al., 2010; Trevillion, Oram, Feder y Howard, 2012), y la evidencia reciente confirma que alrededor del 20% de las mujeres que experimentaron VG en el último año desarrollaron un nuevo trastorno psiquiátrico (Okuda et al., 2011). La alta tasa de VG entre las usuarias de sustancias tiene consecuencias adversas sobre su salud física, mental y reproductiva. Entre las usuarias de drogas, la VG está asociada a problemas de salud mental (Gilchrist, Blazquez y Torrens, 2012), incluyendo la depresión. Las víctimas de VG con TUS son más propensas a informar de síntomas depresivos (OR = 2.35) (Connelly, Hazen, Baker-Ericzen, Landsverk y Horwitz, 2013; Illangasekare, Burke, McDonnell y Gielen, 2013) y a cumplir los criterios para el Trastorno de estrés postraumático (TEPT) (OR= 2.7) (Cohen, Field, Campbell y Hien, 2013; Kaysen et al., 2007; Najavits, Sonn, Walsh y Weiss, 2004; Peters, Khondkaryan y Sullivan, 2012) que las mujeres con TUS que no hayan experimentado VG. Un estudio reciente de población general en Chile encontró que la prevalencia de ser víctima de asalto, agresión o violencia sexual era mayor entre los hombres y las mujeres con un mayor consumo mensual de alcohol o quienes consumían alcohol excesivamente (seis o más copas de una vez al menos una vez al mes) comparados con aquellos que no presentaban estos patrones de consumo (Castillo-Carniglia, Pizarro, Luengo y Soto-Brandt, 2014). Además, la VG conlleva aumentar o mantener el abuso de sustancias (El-Bassel, Gilbert, Wu, Go y Hill, 2005; McKinney, Caetano, Rodriguez y Okoro, 2010; Testa, Livingston y Hoffman, 2007) y a más enfermedades físicas y mayor utilización de recursos sanitarios (Lieschutz, Mulvey y Samet, 1997). Las mujeres con TUS que sufren VG pueden participar en relaciones sexuales y prácticas de inyección no seguras, potencialmente debido a la influencia negativa del agresor (Wagner et al., 2009) lo cual puede exponerlas a mayor riesgo de virus transmitidos por sangre, infecciones sexuales y embarazos no deseados (Bourgeois, Prince y Moss, 2004; Campbell et al., 2008; El-Bassel, Gilbert, Witte, Wu y Chang, 2011; Singer, 1996). Como tal, las intervenciones deben considerar las relaciones de las mujeres con TUS con sus parejas (Hearn, O'Sullivan, El-Bassel y Gilbert, 2005) y abordar todos los aspectos de sus vidas, incluyendo los TUS, la comorbilidad psiquiátrica y los

comportamientos de riesgo sexuales y de inyección. Revisiones sistemáticas previas han identificado las intervenciones que abordan simultáneamente trauma y abuso de sustancias (Najavits, 2009) y el TUS entre mujeres supervivientes de VG (Fowler y Faulkner, 2011). Una revisión sistemática más reciente sobre intervenciones evaluadas mediante ensayos clínicos aleatorizados (EAC) para reducir la VG entre las mujeres (Tirado-Muñoz, Gilchrist, Farré, Hegarty y Torrens, 2014), sólo identificó una intervención dirigida a mujeres con TUS donde VG fue un resultado evaluado: el Women's Wellness Treatment- WWT (en español: El Tratamiento del Bienestar de las Mujeres; Gilbert et al., 2006). Se identificaron otras intervenciones que abordan el uso de sustancias, los síntomas de PTSD y la VG tales como ATRIUM (Addiction and Trauma Recovery Integration Model- en español: Modelo de Integración de Adicción y Recuperación de Trauma; Miller y Guidry, 2001), TREM (Trauma Recovery and Empowerment Model-en español: Modelo de Recuperación de Trauma y Empoderamiento; Harris, 1998), Seeking Safety (SS: A treatment manual for PTSD and Substance Abuse; en español: Búsqueda de Seguridad: un manual de tratamiento para el estrés postraumático y abuso de sustancias; Najavits, 2002) y TRIAD, más centrado en la enseñanza de habilidades interpersonales (Fearday, Clark y Edington, 2001). La Búsqueda de Seguridad (Seeking Safety) es claramente la intervención para PTSD-TUS más estudiada. Por último, la WWT fue la intervención más centrada en el propósito de esta investigación en términos del resultado primario y la intensidad de la intervención.

El propósito de este ensayo piloto fue: (1) adaptar la intervención de grupo manualizada WWT para abordar la VG y los síntomas depresivos entre las mujeres que reciben tratamiento para uso de sustancias; (2) llevar a cabo a un ensayo clínico piloto para evaluar la viabilidad y la eficacia inicial de la intervención de terapia cognitivo-conductual (TCC) en la reducción de la VG en comparación con el tratamiento habitual 1, 3 y 12 meses después de la intervención.

Métodos

Descripción del diseño y de la muestra de estudio

El ensayo clínico se llevó a cabo desde marzo de 2011 a junio de 2012 en un centro comunitario de tratamiento ambulatorio de adicciones en Barcelona (España). La aprobación ética fue otorgada por el Comité de Ética en la Investigación Humana del Instituto IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques; Parc de Salut Mar de Barcelona.

Las participantes se reclutaron de las salas de espera de dos centros de tratamiento ambulatorio de drogadicción en Barcelona. La investigadora abordó a las participantes potenciales en la sala de espera, les explicó los objetivos del estudio y les entregó un folleto informativo. Si accedían a participar, fueron sometidas a un cribado para determinar si cumplían los criterios de inclusión del estudio. Las mujeres con TUS eran elegi-

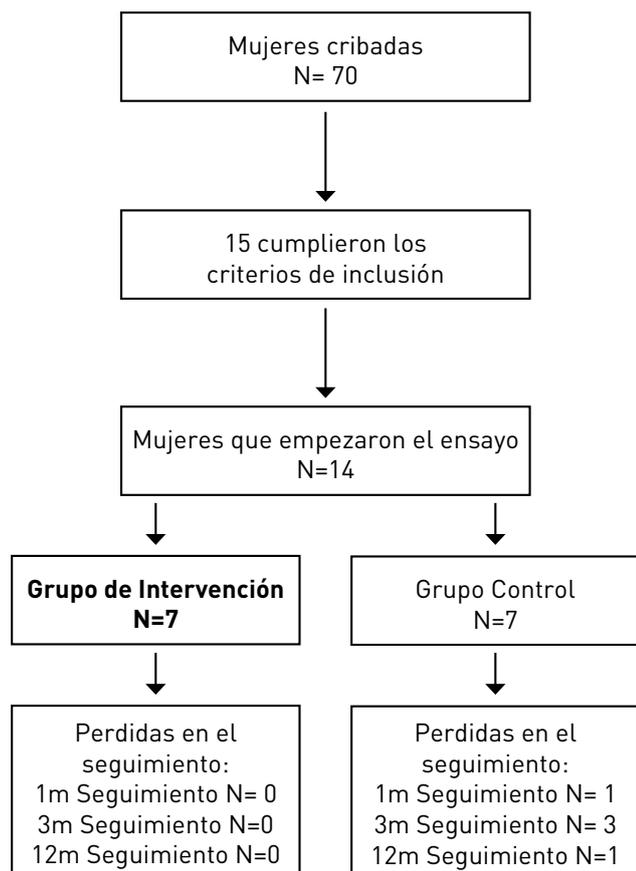


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

bles para el estudio si: a) tenían 18 años o más; b) estaban recibiendo tratamiento para el abuso de sustancias en un centro de tratamiento ambulatorio de adicciones; c) se encontraban actualmente en una relación con una pareja masculina; d) habían informado de VG en el último mes, utilizando una versión adaptada de la Composite Abuse Scale (Escala Compuesta de Abuso; Hegarty, Sheehan y Sconfeld, 1999) y la Psychological Maltreatment of Women Inventory (Inventario de Maltrato Psicológico de Mujeres; Tolman, 1999); y e) podían comunicarse en español. Setenta mujeres con TUS fueron evaluadas, de las que 15 eran elegibles para participar, y 14 de ellas aceptaron participar. Ninguna de las participantes recibió un incentivo financiero por completar las evaluaciones de seguimiento. De las 14 participantes que comenzaron el ensayo después de la aleatorización, se perdieron tres para el seguimiento - una se mudó fuera de Barcelona, una recibió tratamiento hospitalario, y una fue encarcelada (Figura 1).

Intervención: Proceso de adaptación

La revisión sistemática de las intervenciones evaluadas mediante EAC para reducir la VG entre las mujeres (Tirado-Muñoz, Gilchrist, Farré, Hegarty y Torrens, 2014) sólo identificó una intervención dirigida a usuarias de sustancias, la WWT (Gilbert et al., 2006). Con el consentimiento de los autores, la intervención WWT fue traducida al español y adaptada a las necesidades de mujeres con TUS y al sistema de tratamiento de

adicciones en España. La intervención original WWT ofrecía 11 sesiones grupales de 2 horas, más 1 sesión individual, dirigida a promover la seguridad en la relación y a reducir el consumo de sustancias. Basado en la experiencia previa en España de ofrecer intervenciones de grupo y en la retención de las participantes, decidimos reducir el número de sesiones de 12 a 10 y abordar el estado de ánimo negativo, dada la alta prevalencia de depresión entre las mujeres en tratamiento de adicciones (Torrens, Gilchrist y Domingo-Salvany, 2011). Por lo tanto, se incluyó una nueva sesión abordando el estado de ánimo negativo, que fue adaptado con el permiso de los autores de la Behavioural Therapy for Depression in Drug Dependence Manual (BTDD; en español, Manual de terapia conductual para la depresión en dependencia de drogas; Carpenter, Aharonovich, Smith, Iguchi y Nunes, 2006). En esta sesión, se presentó y se comentó el modelo de la depresión, y se puso de relieve la importancia de la satisfacción con la vida, alentando a las mujeres a introducir actividades agradables en su vida y ayudándoles a desarrollar una lista de dichas actividades. A las mujeres del ensayo se les ofreció la oportunidad de participar (sin coste) en las clases de su elección en un centro comunitario local (p. e., yoga, danza, cocina, informática, etc.) en un intento de facilitar actividades agradables y a su vez reducir el estado de ánimo negativo. Debido a la alta prevalencia de hepatitis C entre las mujeres que se inyectan drogas (Gilchrist, Blazquez y Torrens, 2011) adaptamos la sesión original sobre el VIH para incluir educación sobre la transmisión de la hepatitis C.

El equipo de investigación en España realizó la fase de adaptación, en consulta con los autores originales de ambos tratamientos manualizados (Carpenter, Aharonovich, Smith, Iguchi y Nunes, 2006; Gilbert et al., 2006). La intervención final *IPaViT-CBT* (Terapia dirigida a la Violencia de Género- Terapia Cognitivo Conductual) consistió en 10 sesiones semanales de grupo de 2 horas de duración. Las siguientes 10 sesiones se administraron en formato de grupo:

- Sesión 1 Preparación para el viaje: mejorar la motivación por el bienestar
- Sesión 2 Construir una relación de seguridad (sesión de grupo)
- Sesión 3 Identificar los desencadenantes del consumo de drogas y de conflictos en la relación
- Sesión 4 Curarse de la VG psicológica
- Sesión 5 Manejar la VG física: la reconstrucción de la ira
- Sesión 6 Recuperación del trauma: identificar los desencadenantes del TEPT
- Sesión 7 Manejar el estado de ánimo negativo
- Sesión 8 Establecer límites sexuales: habilidades de negociación
- Sesión 9 Evitar las relaciones sexuales peligrosas: identificación de factores desencadenantes para el riesgo de VIH / VHC e identificar estrategias para reducir el riesgo de VIH / VHC.
- Sesión 10 En el camino a la recuperación y la seguridad: celebrando éxitos.

El formato de la intervención a lo largo de las sesiones consistió en una secuencia de 5 pasos. Cada sesión se inicia con: (1) una apertura inspiradora (una cita de una artista o una escritora) que sirve para inspirar y motivar a las participantes hacia su recuperación y formando parte del contexto de la sesión; (2) se completó un registro de recuperación y de relación para cada participante para posteriormente detectar y comentar cualquier incidente que ocurra entre las sesiones relacionado con el consumo de sustancias o con conflictos de pareja, identificando los desencadenantes para ayudar a las mujeres a generar planes de seguridad y ofrecerles nuevas habilidades para reducir la VG; (3) sensibilizar, a través de la discusión sobre la relación entre los comportamientos asociados con las drogas y diversas formas de VG; (4) construir habilidades y discusión grupal; y (5) un chequeo de las necesidades / problemas más destacados de las participantes y cómo hacer frente a éstos. Al final de cada sesión, se animó a las participantes a hacer 'tareas para casa' entre sesiones (p. e., autoafirmaciones positivas, activación conductual). La intervención definitiva de *IPaViT-TCC* era una intervención cognitiva conductual manualizada de grupos pequeños, diseñada para reducir la VG y mejorar los síntomas depresivos en mujeres con TUS. Se llevó a cabo una adaptación y traducción cultural formal de la WWT para adaptar el contenido de las actividades de la intervención a la población objetivo teniendo en cuenta los siguientes aspectos: 1) Lenguaje: algunos conceptos o palabras que no podían traducirse literalmente fueron reemplazados para que tuvieran más sentido para las participantes; y 2) recursos: se sustituyeron algunos ejercicios, citas e información de recursos para que fueran culturalmente más significativas para la población objetivo.

Condiciones de intervención

Las 14 participantes se asignaron al azar para recibir la condición experimental o control. Un número aleatorio, generado con el SPSS desde 1-14, fue asignado a las participantes. Los números 1 a 7 fueron asignados a la condición de tratamiento (10 sesiones de intervención *IPaViT-TCC* en grupo) y números 8 a 14 se asignaron a la condición control. Debido a la naturaleza del estudio, el cegamiento de las participantes no era factible. Los evaluadores no eran cegados a la condición de estudio. No se realizó una evaluación pre-experimental; la investigadora (JT) era responsable de la recogida de datos basales y de seguimiento de las participantes tanto en la condición de intervención como en la de control.

Las mujeres asignadas aleatoriamente a la condición de intervención recibían 10 sesiones de 2 horas durante 5 semanas. La intervención se realizó en centros de tratamiento ambulatorio de adicciones por un psicólogo clínico. La profesional que realizaba la intervención *IPaViT-TCC* en la condición experimental era una psicóloga clínica (ELL) con más de 30 años de experiencia trabajando con usuarios de drogas, incluyendo la implementación de TCC en grupos. La intervención era manualizada, por lo tanto, las instrucciones figuraban en el manual. Sin embargo, JT se reunió con la psicóloga clínica para

discutir la implementación de la terapia manualizada antes de la entrega de cada sesión. Una investigadora (JT) asistió a cada sesión para comprobar la fidelidad de la intervención entregada con relación al manual. Para aumentar la participación, las participantes en el grupo de tratamiento recibieron recordatorios de texto 24 horas antes de cada sesión, un incentivo financiero para asistir a cada sesión y el reembolso de sus gastos de viaje, dado que la intervención integrada se añadía a su tratamiento habitual para el consumo de drogas. Las participantes asignadas al grupo de intervención siguieron recibiendo todos los servicios del tratamiento habitual. Los grupos de control e intervención no recibieron ningún incentivo financiero, recordatorio de texto (sms) ni reembolso de los gastos de viaje para asistir a su tratamiento habitual en el centro comunitario de tratamiento de adicciones.

La condición control recibió el tratamiento habitual proporcionado por el centro de tratamiento ambulatorio de adicciones. El tratamiento habitual consistió en supervisiones quincenales de su uso de sustancias y de su comorbilidad psiquiátrica por profesionales relevantes (psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales) y en el control de la medicación, en el caso de que estuviera recetada. El tratamiento habitual incluyó entrevista motivacional, prevención de recaídas y ayuda psicológica. Aunque el abordaje de la VG no formaba parte del tratamiento habitual, si las participantes en el grupo control reconocieron VG durante una visita de rutina con un profesional, se siguieron las vías de derivación/tratamiento habitual para asegurar que la participante no estaba en peligro inmediato. En el momento del reclutamiento, las posibles participantes eran informadas de que serían asignadas aleatoriamente a la intervención integrada o el tratamiento habitual, y que si la intervención reducía significativamente la VG, se ofrecería dicha intervención en el futuro a las participantes del grupo control. Esto se explicó a las participantes antes de dar su consentimiento para ser asignadas al azar a los grupos.

Las condiciones de intervención y control fueron implementadas por terapeutas diferentes. Tanto las mujeres de los grupos de intervención como las de control recibieron el tratamiento habitual para el consumo de drogas.

Variables de Resultado

Todas las participantes completaron una evaluación de línea base administrada por la entrevistadora en una habitación privada de los centros implicados en el estudio. Las entrevistas de seguimiento fueron realizadas en una sala privada o por teléfono si la participante no pudo asistir en persona.

Variables sociodemográficas

Se recogieron datos sobre la edad, educación, situación laboral, estado civil, estado de salud y características de la pareja.

Violencia de género

Se utilizaron dos instrumentos para medir la VG - la Composite Abuse Scale (CAS -Escala de Abuso Compuesta; Hegarty, Sheehan y Sconfeld, 1999) y el Psychological Maltreatment of

Women Inventory (PMWI, Inventario de Maltrato Psicológico de las Mujeres; Tolman, 1999). Además, se empleó la Spouse Specific Assertion/Aggression Scale (SSAAS, Escala de Asertividad/Agresión Específica al Cónyuge (O'Leary y Curley, 1986) para evaluar la asertividad y la agresión en las relaciones de pareja.

Cualquier VG en el último mes y en los 12 meses se evaluaron mediante el CAS de 30 ítems para identificar el tipo de abuso experimentado: severo combinado (abuso físico y sexual); únicamente abuso físico; abuso físico, abuso emocional y/o acoso; abuso emocional y/o acoso). Se encontró adecuada fiabilidad interna (α de Cronbach $> .85$) para estos 4 factores y las correlaciones ítem-total corregidas eran elevadas ($> .5$) (Hegarty, Bush y Sheehan, 2005). Cada elemento requiere una respuesta de su frecuencia de ocurrencia en los 12 últimos meses: "nunca", "solamente una vez", "varias veces", "todos los meses", "todas las semanas" o "a diario". Se utilizó una puntuación de corte de ≥ 7 para indicar cualquier tipo de VG.

El PMWI mide el abuso psicológico en el último mes y los 12 meses anteriores (Tolman, 1989). El PMWI contiene 58 ítems que evalúan la frecuencia de abuso emocional/verbal y la dominación/aislamiento desde 1 (*nunca*) a 5 (*muy frecuentemente*). La subescala de dominio/aislamiento incluye "elementos relacionados con el seguimiento rígido de los roles sexuales tradicionales, exigencias de sometimiento y aislamiento de recursos", y la subescala de abuso emocional/verbal incluye la "retención de recursos emocionales, comportamiento que podría degradar a las mujeres y el abuso verbal". El PMWI también mostró buena fiabilidad y validez en una muestra de mujeres, principalmente Afro-americanas y blancas (α de Cronbach = .88) (Tolman, 1999).

Las relaciones abusivas muestran niveles más bajos de asertividad específica hacia el cónyuge en comparación con las relaciones no abusivas (O'Leary y Curley, 1986). La SSAAS mide el grado de similitud o diferencia en que se identifica la encuestada con cada una de las 29 afirmaciones sobre asertividad y agresión en su relación, con puntuaciones que oscilan entre -3 (*no se parece a mí en absoluto*) y +3 (*se parece mucho a mí*).

La CAS, el PMWI y la SASS no estaban disponibles en español. Por lo tanto, estos instrumentos fueron traducidos del inglés al español por un español nativo familiarizado con el área de investigación, y estas versiones en español fueron nuevamente traducidas (back-translation) al inglés por un hablante nativo de inglés. Estas versiones re-traducidas del inglés fueron enviadas a los autores originales de cada instrumento para su aprobación. La versión en español de la CAS, el PMWI y la SASS fueron aprobados por los autores originales.

Depresión

La versión en español del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) evaluó los síntomas depresivos en la última semana (Bonicatto, Dew y Soria, 1998). El BDI-II (Beck, Steer y Garbin, 1988) contiene 21 ítems que miden la severidad de la depresión, donde cada respuesta se puntúa de 0 (*ausencia de síntomas*) a 3 (*mayor presencia de síntomas*). El BDI-II tiene alta fiabilidad interna (α de Cronbach = .88) (Bonicatto, Dew y Soria, 1998). Las participan-

tes con depresión (puntuación de 19-63, lo que indica depresión moderada a severa) fueron referidas a un psicólogo/psiquiatra en el centro de tratamiento ambulatorio de adicciones.

Calidad de vida y estado de salud

La calidad de vida y la percepción de la salud se midieron con una escala analógica visual que puntúa desde 0 (*menor calidad de vida / salud*) a 100 (*mejor calidad de vida / salud*). La escala ha obtenido buena correlación de fiabilidad test-retest ($r = .87$) (Boer et al., 2004).

Uso de sustancias

Por último, la frecuencia y cantidad de uso de alcohol, heroína, cocaína, cannabis y benzodiazepinas durante la última semana se registraron usando una tabla de consumo de sustancias diseñada por el equipo de investigación español basada en la línea de tiempo hacia atrás (TLFB). (Sobell y Sobell, 1992). La fiabilidad test-retest oscila entre $r = +.79$ y $+ .98$ (Sobell, Mais-to, Sobell y Cooper, 1979).

Todos los instrumentos fueron administrados nuevamente por la investigadora 1, 3 y 12 meses después de la intervención. La VG en el pasado mes se evaluó mediante la CAS y el PMWI en todos los momentos del seguimiento. Cualquier VG en los últimos 12 meses fue evaluada utilizando la CAS a los 12 meses de seguimiento. Los síntomas depresivos de la semana pasada se evaluaron con el BDI en todos los momentos del seguimiento.

Fidelidad

Las participantes del grupo de intervención del estudio completaron un formulario de evaluación al final de cada una de las 10 sesiones de grupo para determinar si el contenido y la información obtenida en cada sesión cumplían los objetivos de cada sesión, con respuestas oscilando desde 1 (*muy en desacuerdo*) a 5 (*totalmente de acuerdo*). Además, se hicieron 3 preguntas al final de cada período de sesiones sobre: 1) lo cómoda que se sentía la participante durante la sesión, oscilando desde 1 (*muy incómoda*) a 5 (*muy cómoda*); 2) la habilidad del terapeuta, oscilando desde 1 (*excelente*) a 5 (*pobre*) y 3) su satisfacción con la sesión, oscilando desde 1 (*nada satisfecha*) a 5 (*muy satisfecha*).

Análisis

Las variables categóricas se calcularon como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas como medias y desviaciones típicas. Se realizó análisis de intención de tratar para evitar la pérdida de seguimientos utilizando las puntuaciones de línea base o las últimas puntuaciones del seguimiento. Se emplearon las pruebas exactas de Fisher para comparar las diferencias entre los grupos en los resultados para las variables categóricas, y se usaron pruebas Mann-Whitney para comparar las diferencias entre los grupos en los resultados para las variables continuas. Se calcularon las diferencias pre-post entre línea base y seguimiento. No fue posible controlar los indicadores de resultado de línea base debido al pequeño tamaño muestral. Para este estudio, un valor de p del 5% o menor se considera estadística-

mente significativo. La hipótesis era que las participantes que recibieron el WWT tendrían más probabilidades de reducir la VG y los síntomas de la depresión en comparación con las participantes del tratamiento habitual. Se encontró una tasa de abandono diferencial por grupo de tratamiento. Todas las que no completaron el seguimiento habían sido asignadas a la condición control. Se llevó a cabo el análisis de intención de tratar.

Resultados

Participación y Retención

La participación en el grupo de intervención era variable (promedio de asistencia a 5 sesiones, rango de 0-9 sesiones).

Datos sociodemográficos

Las características sociodemográficas de las participantes se recogen en la Tabla 1. La edad media de las 14 participantes fue 40 años ($SD = 8,8$). En el momento línea base, la mayoría de las participantes eran desempleadas o recibían una pensión de invalidez o un subsidio. Sólo 2 mujeres se habían inyectado drogas en su vida y fueron asignadas al grupo de intervención. En ambos grupos, las mujeres habían ejercido la prostitución en algún momento de su vida. La duración de sus actuales relaciones íntimas era variable; la mayoría de las participantes informó que su actual pareja masculina tenía problemas con el alcohol. Con respecto a las variables de resultado de línea base, los grupos de interven-

ción y control eran comparables en casi todas las características a excepción del estado de salud auto-percibida y las respuestas en la SSAAS. En la línea base, las 14 participantes informaron de algún tipo de VG (punto de corte de ≥ 7) pero las asignadas al grupo de intervención describieron ligeramente más maltrato psicológico que las asignadas al grupo control. Las diferencias de línea base en las variables de resultados no pudieron controlarse estadísticamente debido al pequeño tamaño muestral.

Resultados VG

Escala de Abuso Compuesta (CAS). La Tabla 2 presenta el porcentaje de participantes que informaron de algún incidente de VG, en cada punto de seguimiento y según su condición de tratamiento. Presentamos los datos de aquellas participantes que seguían en una relación de pareja. Todas las mujeres informaron de algún tipo de VG (puntuación CAS igual o mayor que 7) al inicio del estudio. En el grupo de intervención, las participantes informaron de una disminución del 60% en cualquier VG (física, emocional o acoso) desde la línea base hasta 1 mes ($n = 2$ mujeres informaron de VG) y 3 meses ($n = 2$ mujeres informaron de VG) después de la intervención, y una disminución del 80% a los 12 meses de la intervención, y sólo una mujer informó de VG en el mes anterior. En el grupo control, el porcentaje de participantes que informó de cualquier VG también disminuyó, pero en menor medida, del 100% en línea base al 71% al primer mes y al 83% a los 3 meses después de la intervención, disminuyendo a los 12 meses al 60% de las participantes que informan haber experimentado cualquier VG.

No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; no obstante, el grupo de intervención mostró una tendencia de mayores reducciones en la victimización de la VG en todos momentos después de la intervención comparado con el grupo de control. Sin embargo, el tamaño de la muestra puede no haber sido lo suficientemente grande para detectar diferencias.

Inventario de Maltrato Psicológico en las Mujeres (PMWI).

Las puntuaciones de maltrato psicológico y asertividad se presentan en la Tabla 2. Una vez más, presentamos sólo los datos para aquellas mujeres que permanecían en una relación de pareja. La subescala de aislamiento/dominancia del PMWI disminuyó desde la línea base ($M = 17,20$; $SD = 6,14$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 12,00$; $SD = 5,61$) para las mujeres asignadas al grupo intervención. Para las participantes asignadas al grupo control, la puntuación media de la subescala de aislamiento/dominancia también disminuyó desde la línea base ($M = 13,85$; $SD = 5,39$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 8,60$; $SD = 2,07$). Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el seguimiento al mes ($p = ,048$) y a los 3 meses ($p = ,030$). La puntuación media en la subescala emocional/verbal del PMWI disminuyó desde la línea base ($M = 21,40$; $SD = 8,64$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 11,60$; $SD = 1,67$) para las mujeres asignadas al grupo de intervención. La puntuación media de la subescala emocional/verbal también disminuyó para las participantes del

Tabla 1
Características sociodemográficas de las participantes ($n=14$)

Variables	Intervención (n=7)	Control (n=7)
Edad Total		40 [8.81]
Media (SD)	42.0 [5.56]	39.8 [11.61]
Conviven		
Sola	1	1
Con pareja	5	6
Empleo		
Empleada	2	1
Desempleada	2	2
Pensión invalidez /otros	0	2
Ama de casa	1	2
Heterosexual	7	7
Se inyecta		
Nunca	5	7
Más de una vez por semana	2	0
Comercio Sexual		
Nunca	4	5
Sí, en el pasado	2	2
Sí, durante el mes pasado	1	0
Duración de la relación actual		
6- 12 meses	3	2
13-60 meses	1	2
+ 5 años	3	3
Pareja actual		
Problemas con el alcohol	5	5
Problemas con drogas	1	2
Estado de Salud		
VIH +	2	0
VHC +	1	2

Tabla 2
Puntuaciones medias en los instrumentos del estudio (VG, Asertividad) en ambos grupos

Resultado		Línea base N=14	1 mes seg. N=12	3 meses seg. N=11	12 meses seg. N=10	Valor p 1 m	Valor p 3 m	Valor p 12 m	
Mujeres víctimas de VG Nº [%] CAS ≥ 7	Intervención	7 (100)	2 (40)	2(40)	1(20)	0.558	0.242	0.524	
	Control	7 (100)	5 (71)	5 (83)	3 (60)				
Inventario de Maltrato psicológico a mujeres (PMWI) M (SD)	Aislamiento/ Dominancia	Intervención	17.20 (6.14)	8.80 (1.64)	8.20 (0.83)	12.00 (5.61)	0.048	0.030	0.690
		Control	13.85 (5.39)	11.71 (3.81)	12.33 (3.50)	8.60 (2.07)			
	Emocional/ Verbal	Intervención	21.40 (8.64)	11.00 (2.00)	10.60 (1.34)	11.60 (1.67)	0.073	0.126	0.421
		Control	18.28 (5.49)	14.85 (4.59)	17.16 (2.31)	12.80 (4.76)			
Escala de Asertividad/ Agresión Específica al Cónyuge (SSAAS) M (SD)	Agresividad	Intervención	-8.40 (6.10)	-18.80 (7.32)	-16.80 (7.19)	-12.60 (5.12)	0.030	0.056	0.841
		Control	-6.42 (13.62)	-1.00 (12.21)	1.40 (9.44)	-3.60 (14.80)			
	Asertividad	Intervención	-3.80 (16.39)	26.40 (12.44)	31.40 (14.62)	17.00 (15.41)	0.017	0.056	0.151
		Control	7.71 (21.76)	15.33 (11.97)	19.20 (9.65)	16.00 (7.14)			

*Nota. Para la PMWI y la SSAAS las medias de línea base son las frecuencias durante el año pasado, otros puntos de tiempo son la frecuencia media durante el mes pasado.

grupo control desde la línea base ($M = 18,28$; $SD = 5,49$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 12,80$; $SD = 4,76$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Escala de Asertividad/Agresión Específica al Cónyuge (SSAAS). En el grupo de intervención, las puntuaciones medias de agresividad disminuyeron desde la línea base ($M = -8,40$; $SD = 6,10$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = -12,60$; $SD = 5,12$). Para las participantes asignados al grupo control, las puntuaciones medias de agresividad aumentaron desde la línea base ($M = -6,42$; $SD = 13,62$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = -3,60$; $SD = 14,80$). Las participantes que recibieron la intervención mostraron mayores disminuciones en la agresividad durante la relación que las que recibían el tratamiento habitual. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos un mes ($p = ,030$) después de la intervención. En el grupo de intervención, la puntuación media de asertividad aumentó desde la línea base ($M = -3,80$; $SD = 16,39$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 17,00$; $SD = 15,41$) en la dirección esperada. Para las participantes asignadas aleatoriamente al grupo control, la puntuación media de asertividad también aumentó desde la línea base ($M = 7,71$; $SD = 21,76$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 16,60$; $SD = 7,14$). Todas las participantes mostraron aumentos en la asertividad durante todos los seguimientos. Se encontró una diferencia significativa entre los grupos un mes después de la intervención ($p = ,017$).

Depresión

Los resultados de los síntomas depresivos se presentan en la Tabla 3. Las puntuaciones medias del BDI en el grupo de intervención disminuyeron desde la línea base ($M = 22,42$; $SD = 8,34$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 14,57$; $SD = 8,96$). En comparación, las puntuaciones medias del BDI en el grupo control disminuyeron desde la línea base ($M = 23,42$; $SD = 12,73$) hasta el primer mes después de la intervención ($M = 17,00$; $SD = 10,36$), y continuaron disminuyendo hasta los 12 meses ($M = 12,28$; $SD = 9,60$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Estado de salud y Calidad de vida

El estado de salud y la calidad de vida autopercebidos se presentan en la Tabla 3. En el grupo de intervención, la puntuación media de estado de salud autopercebido disminuyó desde la línea base ($M = 61,42$; $SD = 22,45$) hasta el primer mes después de la intervención ($M = 48,71$; $SD = 33,78$), pero aumentó a los 3 ($M = 76,42$; $SD = 15,73$) y 12 meses después de la intervención ($M = 62,85$; $SD = 23,42$) en comparación con la línea base. En el grupo control, las puntuaciones medias se mantuvieron estables en todos los puntos del seguimiento (línea base $M = 49,01$; $SD = 21,07$) hasta 12 meses después de la intervención ($M = 48,57$; $SD = 25,44$). Las mujeres asignadas al grupo de intervención informaron de un mejor estado de salud autopercebido que las mujeres del grupo control, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 3
Puntuaciones medias en los instrumentos del estudio (Depresión, Estado de Salud y Calidad de vida) en ambos grupos

Resultado		Línea base	1 mes seg.	3 meses seg.	12 meses seg.	Valor p 1 m	Valor p 3 m	Valor p 12 m
Depresión BDI M (SD)	Intervención	22.42 (8.34)	14.42 (8.16)	11.28 (5.18)	14.57 (8.96)	0.535	0.535	0.620
	Control	23.42 (12.73)	17.00 (10.36)	15.28 (10.95)	12.28 (9.60)			
Estado de salud M (SD)	Intervención	61.42 (22.45)	48.71 (33.78)	76.42 (15.73)	62.85 (23.42)	0.209	0.165	0.805
	Control	49.01 (21.07)	55.71 (13.04)	55.00 (23.80)	48.57 (25.44)			
Calidad de Vida M (SD)	Intervención	40.71 (23.52)	29.78 (27.27)	55.71 (17.18)	59.28 (20.08)	0.209	1	0.620
	Control	42.42 (18.06)	49.00 (12.79)	52.85 (19.11)	54.28 (19.02)			

La calidad de vida de las participantes del grupo de intervención mejoró en todos los seguimientos, con excepción del seguimiento del primer mes, desde la línea base ($M = 40,71$; $SD = 23,52$), hasta 3 meses después de la intervención ($M = 55,71$; $SD = 17,18$) y hasta 12 meses después de la intervención ($M = 59,28$; $SD = 20,08$). La puntuación media de las participantes del grupo control también aumentó desde la línea base ($M = 42,42$; $SD = 18,06$) hasta los 12 meses después de la intervención ($M = 54,28$; $SD = 19,02$) pero en menor grado que el grupo de intervención. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos para este resultado.

Uso de sustancias

El promedio de número de días de consumo de alcohol disminuyó desde la línea base ($M = 22,28$; $SD = 40,35$) hasta el seguimiento de 1 mes después de la intervención ($M = 6,42$; $SD = 12,83$) para las participantes del grupo de intervención. El promedio de número de días de consumo de alcohol aumentó para las participantes del grupo control desde la línea de base ($M = 6,28$; $SD = 13,79$) hasta el primer mes de seguimiento después de la intervención ($M = 10,0$; $SD = 17,29$). Se encontró una diferencia significativa entre los grupos en el uso autoinformado de alcohol ($p = ,035$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de días de consumo de alcohol en los otros momentos de seguimiento. Para otras sustancias, no se encontraron diferencias significativas.

Evaluación de las sesiones

Las participantes completaron una evaluación de calidad de la sesión al final de cada una de las sesiones. Las participantes informaron que los conocimientos adquiridos durante las sesiones eran altos, con una puntuación media de 4,5 ($SD = 0,50$)-la puntuación máxima era 5. Con respecto a sentirse cómoda du-

rante las sesiones, el 83% de las participantes informaron que se sentían “muy cómodas” durante las sesiones, el 90% consideró que la actuación del terapeuta era “excelente”, y el 80% evaluó las sesiones en general como “excelentes”.

Discusión

Aunque las mujeres con TUS informan de altos índices de VG y de síntomas de depresión, pocos estudios han examinado la eficacia de las intervenciones de TCC para reducir la victimización por VG en esta población. Algunos de estos estudios tenían seguimientos cortos (Gilbert et al., 2006) que no permiten evaluar si los beneficios se mantienen a largo plazo. Hasta donde nosotras sabemos, este ensayo piloto y de viabilidad es el primer estudio que valora los resultados para las víctimas femeninas de VG que asisten a tratamientos por abuso de sustancias, 12 meses después de la intervención. Este ensayo piloto muestra resultados esperanzadores en términos de la viabilidad y efectividad inicial de la intervención. A los 12 meses de la intervención, las participantes que recibieron la intervención y permanecían con sus parejas mostraron reducciones en la frecuencia de la violencia psicológica recibida y mejoras en sus relaciones, con mayor asertividad y menos agresividad en su comunicación con la pareja. También se ha detectado una tendencia de mayores reducciones en la VG física. Las participantes del grupo control también mostraron reducciones en la VG (física y psicológica). Esto podría ser debido a que también recibían tratamiento para el consumo de drogas, que ha podido producir mejoras en sus relaciones de pareja y por lo tanto, mejora en los resultados, aunque las mejorías fueron menores en este grupo que en el grupo de intervención. No obstante, se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el maltrato psicológico. La intervención *IPaViT-TCC* fue más eficaz que el tratamiento habitual para reducir el maltrato

psicológico, como el aislamiento/dominancia, al mes y a los 3 meses después de la intervención pero esto no se mantuvo a largo plazo (12 meses de seguimiento). También se encontraron diferencias significativas entre los grupos en asertividad y agresividad en la relación al mes después de la intervención. Estos resultados sugieren que las mujeres que recibían la intervención *IPaViT-TCC* eran más propensas a informar de menos abuso psicológico y a mejorar sus relaciones que las del tratamiento habitual en todos los seguimientos. Esto puede ser debido a que la intervención TCC ofrece a las mujeres las habilidades necesarias para re-evaluar sus relaciones y esto a su vez cambió la dinámica del maltrato psicológico. Nuestros resultados son consistentes con otros estudios en términos de la eficacia en reducir VG (Gilbert et al., 2006; Cohen, Field, Campbell y Hien, 2013). Un ensayo reciente de TCC comparado con el tratamiento habitual en atención primaria informó de reducciones en los síntomas depresivos en mujeres víctimas de VG (Hegarty et al., 2013). La intervención *IPaViT-TCC* no favoreció la reducción de síntomas de depresión comparado con el tratamiento habitual en adicciones. Las participantes de ambos grupos informaron de una reducción de síntomas depresivos y una mejora en la calidad de vida. Por lo tanto, una única sesión que aborde el estado de ánimo negativo podría ser insuficiente para tratar la compleja comorbilidad depresiva entre las usuarias de drogas. Ensayos futuros podrían tener que mejorar la intervención para abordar los síntomas de depresión. La intervención *IPaViT-TCC* demostró una alta fidelidad y buena asistencia así como altas tasas de participación y retención, lo que sugiere que este tipo de intervención es factible de implementar en centros comunitarios de tratamiento de adicciones para abordar la victimización por VG. Por otra parte, resultados del estudio sugieren muy buena aceptación entre las participantes, quienes indicaron un alto nivel de satisfacción con la intervención y con su terapeuta. Las participantes también pensaban que habían adquirido nuevos conocimientos.

Alrededor de 15 de las mujeres evaluadas eran elegibles para participar, en el sentido de que habían sido víctimas de VG en el último mes y mantenían una relación de pareja. Estudios futuros podrían considerar extender este periodo de tiempo para facilitar el reclutamiento. La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de muestra, por lo que la interpretación de los resultados debe realizarse con precaución. Los resultados del presente estudio pueden utilizarse para informar de los parámetros de un futuro ensayo definitivo de la intervención. Una limitación es que los datos de resultados son autoinformados. Otra limitación era la variable participación de las mujeres en las sesiones de grupo, a pesar de los incentivos financieros, recordatorios de texto (sms) y el reembolso de gastos de viaje. La administración de contingencias basada en los principios del condicionamiento operante, como el uso de incentivos (Higgins et al., 1994), fue especialmente efectivo para mejorar la supervisión del tratamiento y sus resultados en esta población (Higgins, Alessi y Dantona, 2002). Como la literatura

ha mostrado, estas estrategias pueden utilizarse y parecen ser eficaces. A pesar de esto, estas variables deben ser controladas en futuros ensayos piloto, ya que en la literatura sobre el tema se ha mostrado que afectan los resultados de forma consistente. Desafortunadamente, las diferencias de línea base se identificaron después de la aleatorización. Las diferencias de línea base en las variables de resultados no pudieron controlarse estadísticamente debido al pequeño tamaño muestral. Las diferencias de línea base en el consumo de alcohol pueden afectar la evolución. Sin embargo, todas las participantes recibieron tratamiento para el trastorno por uso de alcohol, y el problema del alcohol y su evolución se supervisaron desde el centro comunitario de tratamiento en ambos grupos.

Es necesario realizar un futuro ensayo más robusto para replicar estos resultados y establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia de la intervención en comparación con el tratamiento habitual. La comparación coste-efectividad de la intervención debe considerarse con respecto al tratamiento habitual en futuros ensayos.

Conclusiones

Los resultados de la viabilidad de la prueba piloto sugieren cierto apoyo inicial para la intervención TCC de 10 sesiones de grupo para las víctimas de VG que recibieron tratamiento por consumo de drogas. Esta intervención de grupo, *IPaViT-CBT*, diseñada para reducir la VG y mejorar los síntomas de depresión, proporciona una alternativa cuando nos enfrentamos a la toma de decisiones sobre cómo abordar la victimización por VG entre mujeres con TUS. Se requiere un ensayo más robusto para replicar estos resultados.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por las subvenciones: RD12/0028/009 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto Carlos III-FEDER y un acuerdo de cooperación entre el “Departament de Salut” y el “Parc de Salut Mar de Barcelona” para desarrollar e implementar una intervención de grupo para reducir la violencia de género en las usuarias de drogas. Todas las autoras contribuyeron igualmente a este trabajo. Todas las autoras revisaron el manuscrito críticamente y participaron en la interpretación de los datos.

Conflictos de interés

Todas las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Referencias

Beck, A. T., Steer, R. A. y Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.

- Boer, A. G., Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., Sandick, J. W., Hulscher, J. B., Haes, J. C. y Sprangers, M. A. (2004). Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research*, *13*, 311-320.
- Bonicatto, S., Dew, A. M. y Soria, J. J. (1998). Analysis of the psychometric properties of the Spanish version of the Beck Depression Inventory in Argentina. *Psychiatry Research*, *79*, 277-285.
- Bourgeois, P., Prince, B. y Moss, A. (2004). The everyday violence of hepatitis C among young women who inject drugs in San Francisco. *Human Organization*, *63*, 253-264.
- Campbell, J. C. (2002). Health consequences of intimate partner violence. *Lancet*, *359*, 1331-1336. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08336-8
- Campbell, J. C., Baty, M. L., Ghandour, R. M., Stockman, J. K., Francisco, L. y Wagman, J. (2008). The intersection of intimate partner violence against women and HIV/AIDS: A review. *International Journal of Injury Control and Safety Promotion*, *15*, 221-231. doi: 10.1080/17457300802423224
- Carpenter, K. M., Aharonovich, E., Smith, J. L., Iguchi, M. Y. y Nunes, E. V. (2006). Behavior therapy for depression in drug dependence (BTDD): Results of a stage Ia therapy development pilot. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *32*, 541-548. doi: 10.1080/00952990600919450
- Castillo-Camiglia, A., Pizarro, E., Luengo, D. y Soto-Brandt, G. (2014). Consumo de alcohol y autoinforme de eventos violentos en Chile. *Adicciones*, *26*, 46-53.
- Cohen, L. R., Field, C., Campbell, A. N. y Hien, D. A. (2013). Intimate partner violence outcomes in women with PTSD and substance use: A secondary analysis of NIDA Clinical Trials Network "Women and Trauma" Multi-site Study. *Addictive Behaviors*, *38*, 2325-2332. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.006
- Cohen, L. R. y Hien, D. A. (2006). Treatment outcomes for women with substance abuse and PTSD who have experienced complex trauma. *Psychiatric Services*, *57*, 100-106. doi: 10.1176/appi.ps.57.1.100
- Connelly, C. D., Hazen, A. L., Baker-Ericzen, M. J., Landsverk, J. y Horwitz, S. M. (2013). Is screening for depression in the perinatal period enough? The co-occurrence of depression, substance abuse, and intimate partner violence in culturally diverse pregnant women. *Journal of Women's Health (Larchmt)*, *22*, 844-852. doi: 10.1089/jwh.2012.4121
- El-Bassel, N., Gilbert, L., Witte, S., Wu, E. y Chang, M. (2011). Intimate partner violence and HIV among drug-involved women: contexts linking these two epidemics—challenges and implications for prevention and treatment. *Substance Use & Misuse*, *46*, 295-306. doi: 10.3109/10826084.2011.523296
- El-Bassel, N., Gilbert, L., Wu, E., Go, H. y Hill, J. (2005). Relationship between drug abuse and intimate partner violence: a longitudinal study among women receiving methadone. *American Journal of Public Health*, *95*, 465-470. doi: 10.2105/ajph.2003.023200
- Fearday, F., Clark, C. y Edington, M. (Eds.) (2001). *Triad Women's Project Group Facilitator Manual and Workbook*. Tampa, FL: Louis de la Porte Florida Mental Health Institute, University of South Florida.
- Fowler, D. N. y Faulkner, M. (2011). Interventions targeting substance abuse among women survivors of intimate partner abuse: a meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *41*, 386-98. doi: 10.1016/j.jsat.2011.06.001.
- Gilbert, L., El-Bassel, N., Manuel, J., Wu, E., Go, H., Golder, S., . . . Sanders, G. (2006). An integrated relapse prevention and relationship safety intervention for women on methadone: testing short-term effects on intimate partner violence and substance use. *Violence and Victims*, *21*, 657-672.
- Gilchrist, G., Blazquez, A. y Torrens, M. (2011). Psychiatric, behavioural and social risk factors for HIV infection among female drug users. *AIDS and Behavior*, *15*, 1834-1843. doi: 10.1007/s10461-011-9991-1
- Gilchrist, G., Blazquez, A. y Torrens, M. (2012). Exploring the relationship between intimate partner violence, childhood abuse and psychiatric disorders among female drug users. *Advances in Dual Diagnosis*, *5*, 46-58.
- Harris, M. y Community Connections Trauma Work Group (Eds.) (1998). *Trauma Recovery and Empowerment: A Clinician's guide for working with women in groups*. New York: Community Connections, Inc.
- Hearn, K. D., O'Sullivan, L. F., El-Bassel, N. y Gilbert, L. (2005). Intimate partner violence and monogamy among women in methadone treatment. *AIDS and Behavior*, *9*, 177-186. doi: 10.1007/s10461-005-3899-6
- Hegarty, K., Bush, R. y Sheehan, M. (2005). The composite abuse scale: further development and assessment of reliability and validity of a multidimensional partner abuse measure in clinical settings. *Violence and Victims*, *20*, 529-547.
- Hegarty, K., O'Doherty, L., Taft, A., Chondros, P., Brown, S., Valpied, J., . . . Gunn, J. (2013). Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, *382*, 249-258. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60052-5
- Hegarty, K., Sheehan, M. y Schonfeld, C. (1999). A Multi-dimensional Definition of Partner Abuse: Development and Preliminary Validation of the Composite Abuse Scale. *Journal of Family Violence*, *14*, 399-415.
- Higgins, S. T., Alessi, S. M. y Dantona, R. L. (2002). Voucher-based incentives. A substance abuse treatment innovation. *Addictive Behaviors*, *27*, 887-910.

- Higgins, S. T., Budney, A. J., Bickel, W. K., Foerg, F. E., Donham, R. y Badger, G. J. (1994). Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Archives of General Psychiatry*, 51, 568-576.
- Howard, L. M., Trevillion, K., Khalifeh, H., Woodall, A., Agnew-Davies, R. y Feder, G. (2010). Domestic violence and severe psychiatric disorders: prevalence and interventions. *Psychological Medicine*, 40, 881-893. doi: 10.1017/s0033291709991589
- Illangasekare, S. L., Burke, J. G., McDonnell, K. A. y Gielen, A. C. (2013). The impact of intimate partner violence, substance use, and HIV on depressive symptoms among abused low-income urban women. *Journal of Interpersonal Violence*, 28, 2831-2848. doi: 10.1177/0886260513488682
- Kaysen, D., Dillworth, T. M., Simpson, T., Waldrop, A., Larimer, M. E. y Resick, P. A. (2007). Domestic violence and alcohol use: trauma-related symptoms and motives for drinking. *Addictive Behaviors*, 32, 1272-1283. doi: 10.1016/j.addbeh.2006.09.007
- Liebschutz, J. M., Mulvey, K. P. y Samet, J. H. (1997). Victimization among substance-abusing women. Worse health outcomes. *Archives of Internal Medicine*, 157, 1093-1097.
- McKinney, C. M., Caetano, R., Rodriguez, L. A. y Okoro, N. (2010). Does alcohol involvement increase the severity of intimate partner violence? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34, 655-658. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01134.x
- Miller, D. y Guidry, L. (Eds.) (2001). *Addictions and Trauma Recovery: Healing the Body, Mind, and Spirit*. New York: W.W. Norton and Co.
- Miller, B. A., Downs, W. R. y Testa, M. (1993). Interrelationships between victimization experiences and women's alcohol use. *Journal of Studies on Alcohol. Supplement*, 11, 109-117.
- Najavits, L. M. (Ed.) (2009). Psychotherapies for trauma and substance abuse in women: review and policy implications. *Trauma, Violence & Abuse*, 10, 290-8. doi: 10.1177/1524838009334455.
- Najavits, L. M. (2002). *Seeking Safety: A Treatment Manual for PTSD and Substance Abuse*. Nueva York: Guildford Press.
- Najavits, L. M., Sonn, J., Walsh, M. y Weiss, R. D. (2004). Domestic violence in women with PTSD and substance abuse. *Addictive Behaviors*, 29, 707-715. doi: 10.1016/j.addbeh.2004.01.003
- O'Leary, K. D. y Curley, A.D. (1986). Assertion and family violence: Correlates of Spouse Abuse. *Journal of Marital and Family Therapy*, 12, 281- 289.
- Okuda, M., Olfson, M., Hasin, D., Grant, B. F., Lin, K. H. y Blanco, C. (2011). Mental health of victims of intimate partner violence: results from a national epidemiologic survey. *Psychiatric Services*, 62, 959-962. doi: 10.1176/appi.ps.62.8.959
- Peters, E. N., Khondkaryan, E. y Sullivan, T. P. (2012). Associations between expectancies of alcohol and drug use, severity of partner violence, and posttraumatic stress among women. *Journal of Interpersonal Violence*, 27, 2108-2127. doi: 10.1177/0886260511432151
- Singer, M. (1996). A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: Conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inquiry in Creative Sociology*, 24, 99-110.
- Sobell, L. S. y Sobell, M. B. (1992). Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption. *Measuring Alcohol Consumption: Psychological and Biological Methods*, 41-72.
- Sobell, L. C., Maisto, S. A., Sobell, M. B. y Cooper, A. M. (1979). Reliability of alcohol abusers' self-reports of drinking behavior. *Behaviour Research and Therapy*, 17, 157-160.
- Testa, M., Livingston, J. A. y Hoffman, J. H. (2007). Does sexual victimization predict subsequent alcohol consumption? A prospective study among a community sample of women. *Addictive Behaviors*, 32, 2926-2939. doi: 10.1016/j.addbeh.2007.05.017
- Tirado-Muñoz, J., Gilchrist, G., Farré, M., Hegarty, K. y Torrens, M. (2014). The efficacy of cognitive behavioural therapy and advocacy interventions for women who have experienced intimate partner violence: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 11, 1-20. doi:10.3109/07853890.2014.941918
- Tolman, R.M. (1989). The development of a measure of psychological maltreatment of women by their male partners. *Violence and Victims*, 4, 159-177.
- Tolman, R. M. (1999). The validation of the Psychological Maltreatment of Women Inventory. *Violence and Victims*, 14, 25-37.
- Torrens, M., Gilchrist, G. y Domingo-Salvany, A. (2011). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 147-156. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013
- Trevillion, K., Oram, S., Feder, G. y Howard, L. M. (2012). Experiences of domestic violence and mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7, e51740. doi: 10.1371/journal.pone.0051740
- Wagner, K. D., Hudson, S. M., Latka, M. H., Strathdee, S. A., Thiede, H., Mackesy-Amiti, M. E. y Garfein, R. S. (2009). The effect of intimate partner violence on receptive syringe sharing among young female injection drug users: an analysis of mediation effects. *AIDS and Behavior*, 13, 217-224. doi: 10.1007/s10461-007-9309-5
- World Health Organization. (2013). *Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines*. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85240/1/9789241548595_eng.pdf?ua=1

Manejo de pacientes dependientes de opiáceos: Comparación del coste asociado al uso de buprenorfina/naloxona o metadona, y sus interacciones con tratamientos concomitantes para comorbilidades infecciosas o psiquiátricas

Management of opioid-dependent patients: comparison of the cost associated with use of buprenorphine/naloxone or methadone, and their interactions with concomitant treatments for infectious or psychiatric comorbidities

CARLOS RONCERO*, RAQUEL DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ**, TOMÁS DÍAZ***, JOSÉ MANUEL FERNÁNDEZ****, RAFAEL FORCADA*****, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ*****, PEDRO SEIJO*****, ANTONIO TERÁN*****, ITZIAR OYAGÜEZ**

* CAS Drogodependencias Vall Hebron. Hospital Universitario Vall d'Hebron-ASPB. CIBERSAM. Departamento de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona. ** Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. ***Unidad de Tratamiento de Toxicomanías de Oviedo (UTT). Unidad de Desintoxicación Hospitalaria (UDH). Servicios de Salud Mental Área IV del Principado de Asturias. ****Unidad Asistencial de Drogodependencias de Riveira, La Coruña. *****Unidad de Conductas Adictivas de Moncada, Valencia. *****Centro de Tratamiento Ambulatorio de las Adicciones de Cádiz, Diputación de Cádiz. *****Centro de Tratamiento Ambulatorio de las Adicciones de Villamartín, Diputación de Cádiz. *****Centro de Atención a Drogodependencias "San Juan de Dios", Palencia.

Resumen

El objetivo fue estimar en pacientes con dependencia a opiáceos (DO), el coste anual del manejo de interacciones del tratamiento sustitutivo con buprenorfina/naloxona (Suboxone®) (B/N) o metadona, asociado con tratamientos concomitantes por comorbilidades infecciosas (VIH) o psiquiátricas. Se realizó un análisis de costes (€, 2013), del tratamiento sustitutivo y del manejo de interacciones. El coste del tratamiento de B/N incluyó costes farmacológicos, elaboración, distribución y dispensación, en función del régimen de administración (centro asistencial o domiciliaria) y del tipo y frecuencia de dispensación (centro asistencial o farmacia), y visitas al especialista para prescripción. El coste de tratamiento con metadona incluyó, además, frascos monodosis, coste de custodia en farmacia, determinación en orina y visitas a enfermería. Se identificaron las interacciones para determinar los recursos sanitarios adicionales consumidos por la administración conjunta del tratamiento sustitutivo y concomitante (antirretrovirales, bactericidas/antifúngicos, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y anticonvulsivos). El coste anual/paciente estimado del tratamiento sustitutivo fue de 1.525,97€ (B/N) y 1.467,29€ (metadona). El coste promedio anual/paciente estimado del manejo de interacciones fue de 257,07€ (infecciosas), 114,03€ (psiquiátricas) y 185,55€ (ambas) con metadona, y de 7,90€ con B/N por comorbilidades psiquiátricas. El coste total anual/paciente estimado de B/N fue 1.525,97€, 1.533,87€ y 1.533,87€ comparado con 1.724,35€, 1.581,32€ y 1.652,84€ de metadona, en pacientes que presentan comorbilidad infecciosa, psiquiátrica o ambas, respectivamente. Comparado con metadona, el coste total por paciente con DO de B/N fue menor (47,45€-198,38€ anuales) derivado de la diferencia del coste por manejo de interacciones del tratamiento concomitante de las comorbilidades infecciosas y/o psiquiátricas.

Palabras clave: análisis de costes, dependencia de opiáceos, buprenorfina/naloxona, metadona, comorbilidades.

Abstract

The objective was to estimate the annual interaction management cost of agonist opioid treatment (AOT) for opioid-dependent (OD) patients with buprenorphine-naloxone (Suboxone®) (B/N) or methadone associated with concomitant treatments for infectious (HIV) or psychiatric comorbidities. A costs analysis model was developed to calculate the associated cost of AOT and interaction management. The AOT cost included pharmaceutical costs, drug preparation, distribution and dispensing, based on intake regimen (healthcare center or take-home) and type and frequency of dispensing (healthcare center or pharmacy), and medical visits. The cost of methadone also included single-dose bottles, monthly costs of custody at pharmacy, urine toxicology drug screenings and nursing visits. Potential interactions between AOT and concomitant treatments (antivirals, antibacterials/antifungals, antipsychotics, anxiolytics, antidepressant and anticonvulsants), were identified to determine the additional use of healthcare resources for each interaction management. The annual cost per patient of AOT was €1,525.97 for B/N and €1,467.29 for methadone. The average annual cost per patient of interaction management was €257.07 (infectious comorbidities), €114.03 (psychiatric comorbidities) and €185.55 (double comorbidity) with methadone and €7.90 with B/N in psychiatric comorbidities. Total annual costs of B/N were €1,525.97, €1,533.87 and €1,533.87 compared to €1,724.35, €1,581.32 and €1,652.84 for methadone per patient with infectious, psychiatric or double comorbidity respectively. Compared to methadone, the total cost per patient with OD was lower with B/N (€47.45-€198.38 per year). This is due to the differences in interaction management costs associated with the concomitant treatment of infectious and/or psychiatric comorbidities.

Key Words: costs analysis, buprenorphine-naloxone, methadone, comorbidities, opioid dependence.

Recibido: Octubre 2014; Aceptado: Febrero 2015

Enviar correspondencia a:

Carlos Roncero, MD PhD. Servicio de psiquiatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, España. Correo electrónico: croncero@vhebron.net.

La adicción a los opioides, como la heroína, conlleva relevantes problemas médicos, sociales y económicos tanto para el individuo como para la sociedad (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013). En la actualidad, existen diferentes terapias para combatir la dependencia a opiáceos siendo metadona y buprenorfina/naloxona (B/N) (Suboxone®) las alternativas terapéuticas más establecidas como tratamiento sustitutivo con agonistas opiáceos en España. En el año 2011, 76.263 personas con edades comprendidas entre 15 y 64 años, fueron tratadas en programas sustitutivos a opiáceos, de las cuales el 97,29% fueron atendidas en programas de mantenimiento con metadona y el 2,71 % con B/N (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2011).

Metadona es el agonista opioide más utilizado para la adicción a la heroína, cuya dispensación, en su mayoría, es llevada a cabo en centros asistenciales de tratamiento. B/N en forma de comprimido y de uso sublingual, ha demostrado ser un tratamiento eficaz para los adictos a la heroína y puede ser utilizado de forma ambulatoria lo que resultaría más cómodo para los pacientes (Sittabalam, Vij y Ferguson, 2014).

Habitualmente los pacientes permanecen largos periodos en tratamiento de mantenimiento (Roncero et al., 2011), siendo la duración media de la terapia sustitutiva con opiáceos de 26 meses (Observatorio Vasco de Drogodependencias, 2004), la cual se divide normalmente en tres fases: inducción, mantenimiento y reducción del tratamiento. La fase de inducción, tiene una duración de tres días, durante los cuales se sustituye el opiáceo que el paciente ha consumido anteriormente y se ajusta la posología en función de la respuesta clínica del paciente. En la fase de mantenimiento, con una duración de meses a años, se establece una pauta posológica que evite la presencia de síntomas de abstinencia. La fase de retirada se realiza cuando el paciente alcanza una estabilidad clínica mantenida en el tiempo y suele ser iniciada con posterioridad al año de tratamiento (Terán, 2010).

Los pacientes con dependencia a opiáceos (DO) presentan una elevada comorbilidad clínica, siendo las más comunes las enfermedades infecciosas y los trastornos psiquiátricos. Las comorbilidades infecciosas más frecuentes son las relacionadas con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de la Hepatitis C (VHC) y coinfecciones de ambos VHC/VIH con una prevalencia entre 21%-53%, el 47-73% y el 14% respectivamente (González-Saiz et al., 2011; Roncero et al., 2011; Sanvisens et al., 2014). La prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica, en base a la clasificación de los trastornos psiquiátricos de acuerdo a los ejes (I, II) del DSM-IV-TD (American Psychiatric Association, 2000), se sitúa entre 25-78% (Pereiro, Pino, Flórez, Arrojo y Becoña, 2013; Roncero et al., 2011; Sanvisens et al., 2014). Estos pacientes en su mayoría reciben tratamiento concomitante para tratar las diferentes enfermedades, siendo un 30,6% los pacientes tratados por enfermedad infecciosa y un 21,6% por enfermedad psiquiátrica (Roncero et al., 2011).

Es frecuente que el paciente reciba tratamiento para las enfermedades infecciosas y para los otros trastornos psiquiátricos, ya que la presencia de algunos trastornos mentales se ha asociado a mayores conductas de riesgo para desarrollar enfermedades infecciosas (Cervera, Valderrama, Bolinches, Salazar y Martínez, 1998).

La administración conjunta del tratamiento opiáceo sustitutivo y los otros fármacos puede ocasionar tanto efectos secundarios (Haro, 2012) como interacciones farmacológicas (farmacocinéticas o farmacodinámicas) que pueden determinar modificaciones en las concentraciones plasmáticas o afectar a la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos (Sociodrogalcohol, 2010). Para evitar posibles síntomas de abstinencia o sobredosis provocadas por la interacción, es necesario realizar ajustes en la posología y un mayor seguimiento de los pacientes (Puche, Faus, Soler y Blasco, 2000). Esto puede generar un incremento en el consumo de recursos sanitarios y por consiguiente un aumento en los costes del manejo de la enfermedad.

Las evaluaciones económicas publicadas sobre los programas de deshabituación son escasas. La mayoría se centran en los costes farmacológicos y asistenciales que supone el programa de mantenimiento con metadona (Cobacho, López y Ramos, 2011; Del Pozo, Soldevilla, Murga y Antoñanzas, 2012; Puigdollersa, Cotsa, Brugal, Torralba y Domingo-Salvany, 2003) y muy pocos en B/N (Martínez-Raga, González-Saiz, Pascual, Casado y Sabater, 2010; Martínez-Raga et al., 2012). En la actualidad, es fundamental considerar todos los costes asociados o complementarios a los distintos tratamientos que reciben los pacientes, con el objetivo de buscar los más efectivos y eficientes (Bernal-Delgado, Campillo-Artero y García-Armesto, 2014; López-Bastida et al., 2010). Sin embargo, la estimación de estos costes se hace compleja debido a las diferencias existentes entre los diversos centros asistenciales en los que pueden ser atendidos estos pacientes, por la forma de prescripción y dispensación del fármaco opiáceo, por el seguimiento del paciente según el tipo de centro entre las diferentes comunidades y por la variabilidad asociada al manejo de la comorbilidad. A pesar de la gran presencia de comorbilidad médica y de patología dual en los dependientes de opiáceos que siguen programas de mantenimiento con opiáceos (González-Saiz et al., 2011; Roncero et al., 2011; Sanvisens et al., 2014; Szerman et al., 2014), y de estudios que evalúen las interacciones producidas por la medicación concomitante, hasta la fecha no hay información disponible del coste adicional que supone el manejo de interacciones farmacológicas en la clínica diaria en este tipo de pacientes.

Este análisis pretende estimar y comparar el coste anual asociado al tratamiento sustitutivo con B/N o metadona de los pacientes con DO junto con el coste del manejo de las posibles interacciones ocasionadas por la administración conjunta del fármaco opiáceo y la medicación por comorbilidad infecciosa y psiquiátrica, y ver si existen diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Método

Diseño del estudio

Se diseñó un análisis de costes en base a un árbol de decisión representando la práctica clínica (figura 1) para calcular el coste anual del tratamiento sustitutivo en un paciente con DO y el coste del manejo de las interacciones producidas por la coadministración entre fármacos en un paciente con al menos una comorbilidad infecciosa y/o psiquiátrica.

El análisis se realizó con el programa Microsoft Excel® 2010. Se incluyeron todos los costes del tratamiento sustitutivo de las alternativas evaluadas (B/N y metadona) y los costes asociados a la presencia de comorbilidad infecciosa y psiquiátrica.

La identificación de los recursos sanitarios se realizó mediante un cuestionario enviado a un panel de expertos (PE) formado por un grupo de siete clínicos expertos en la atención de pacientes con DO de distintas áreas geográficas de España. El cuestionario incluyó datos obtenidos de la literatura sobre el manejo terapéutico y de la comorbilidad física y psiquiátrica y preguntas sobre aquellos datos no encontrados en la bibliografía y necesarios para la realización del estudio. Los resultados de los cuestionarios fueron unificados y depurados para llegar por parte del PE a un consenso común en el manejo clínico de los pacientes con DO en tratamiento sustitutivo y con comorbilidades asociadas, en los diferentes centros asistenciales en la práctica clínica en España.

El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), siguiendo las recomendaciones nacionales e internacionales para este tipo de estudios (López-Bastida et al., 2010; Prieto et al., 2004). El horizonte temporal fue de un año, por lo que no se aplicó tasa de descuento.

Los resultados se expresaron como coste medio por paciente.

Recursos y costes

La estimación del coste total por paciente para cada una de las alternativas incluyó por un lado el coste del tratamiento sustitutivo, el cual englobó coste farmacológico, de elabo-

ración, distribución y dispensación, y por otro el coste del manejo de las interacciones considerando el consumo adicional de recursos sanitarios (aumento o disminución del fármaco opiáceo, visitas a psiquiatría y a enfermería, electrocardiogramas, pruebas de determinación de niveles de metadona en sangres y en orina y frascos monodosis para la dispensación de metadona) asociado a dicho manejo en práctica clínica habitual.

Tratamiento sustitutivo. La posología empleada para la estimación del coste farmacológico del tratamiento sustitutivo, incluyó las dosis medias diarias en fase de inducción y de mantenimiento siendo 10 mg durante 3 días y 8 mg durante 362 días para B/N y 50,45 mg durante 14 días y 61,52 mg durante 351 días para metadona (Roncero et al., 2011). Para el cálculo del coste de B/N se consideró el Precio de Venta al Público (PVP+IVA) (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013). El coste farmacológico finalmente incluido en el análisis fue el del financiador (SNS). En la estimación del coste farmacológico anual de B/N asumido por el financiador (1.461,43€) se consideró la situación laboral de los pacientes con DO (Roncero et al., 2011), así como la distribución por niveles de renta (<18.000€, 18.000€-100.000€, >100.000€) en cada uno de estos grupos (Instituto Nacional de Estadística, 2013), la proporción de copago por cada tipo de paciente y el límite de aportación mensual máxima (Real Decreto-ley 16/2012) (Tabla 1).

Metadona es un fármaco que se elabora de forma centralizada y posteriormente es distribuido con medidas de seguridad a las diferentes comunidades autónomas que son las encargadas de repartirlo a los centros de dispensación y a las farmacias autorizadas (Cobacho et al., 2011). En el presente análisis, los costes asociados a la elaboración (378,57€) y distribución (258,31€) así como el coste de metadona (PVL/kg) se obtuvieron de la literatura (Martínez-Raga et al., 2012), y se actualizaron a 2013 en base a la tasa de variación del Índice de Precios de Consumo del Instituto Nacional de Estadística (Instituto Nacional de Estadística, 2011).

En la dispensación se diferenciaron dos grupos de pacientes en función de la forma de administración y de dispensación de la dosis. Para metadona, la administración

Tabla 1
Datos aplicados a la estimación de pacientes en función de las rentas y la situación laboral.

GRUPO	PENSIONISTAS			ACTIVOS			EXENTOS
Nivel de renta	<18.000	18.000-100.000	>100.000	<18.000	18.000-100.000	>100.000	-----
Roncero et al., 2013		21,00%			24,50%		52,00%
(%) de Co-Pago	10%	10%	60%	40%	50%	60%	0
Límite (€uro) Máximo mensual paciente	8,14€	12,18€	61,08€	N/A	N/A	N/A	N/A
Pacientes según rentas (%)	84,16%	15,57%	0,18%	58,19%	40,97%	0,84%	100,00%

Nota. N/A: no aplica

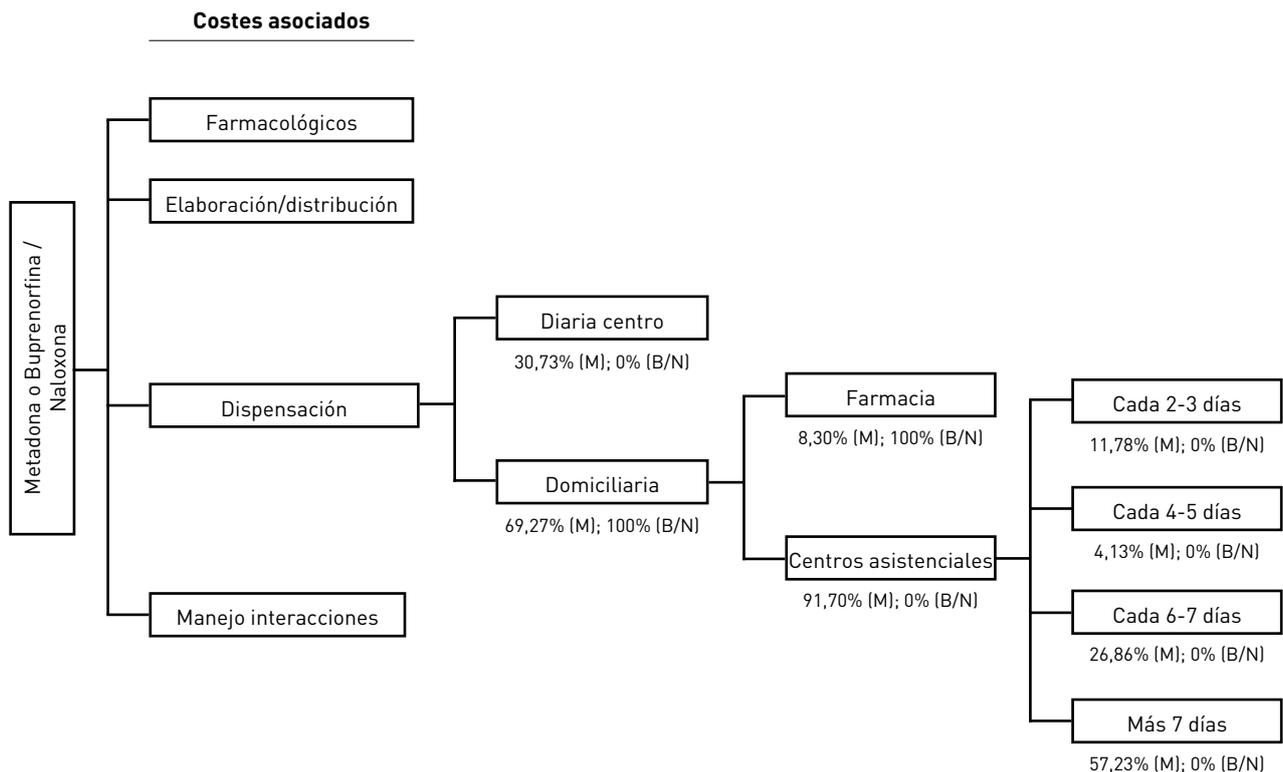


Figura 1. Diseño del estudio. Distribución de Pacientes.

se realizó diariamente en el centro asistencial o de forma domiciliaria. La dispensación para los pacientes en régimen domiciliario se hizo en el centro asistencial con una frecuencia de 2-3 días, 4-5 días, 6-7 días o más de 7 días o a través de oficina de farmacia. En el caso de B/N se asumió que la dispensación se realizó en oficina de farmacia. La distribución de los pacientes asignados a cada grupo se extrajo de un estudio observacional realizado en España (Roncero et al., 2011) (Figura 1).

Los recursos por paciente considerados para metadona fueron: 5 minutos de enfermería cuando se dispensó en el centro asistencial o la custodia del fármaco si se realizó en oficina de farmacia y un frasco monodosis diario. Además, se asumió un incremento del 50% en frascos que se asoció a los pacientes metabolizadores rápidos (10%) a los que se les divide la dosis en varias tomas (Instituto de Adicciones Madrid, 2008). En ningún caso se consideró la reutilización del frasco monodosis. Se incluyó la realización de una prueba de metadona en orina cada 3 meses. En ambos tratamientos se incluyó una visita médica cada 6 semanas para la prescripción.

Manejo de interacciones. La asociación entre diferentes fármacos puede ocasionar interacciones farmacológicas que requieren un mayor control de los pacientes (Bruce, Moody, Altice, Gourevitch y Friedland, 2013). Es por ello que, se analizaron los costes asociados al consumo adicional de recursos en el manejo de las interacciones producidas

por la administración conjunta con otros fármacos. Los grupos terapéuticos incluidos fueron antirretrovirales, bactericidas/antifúngicos, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y anticonvulsivos (McCance-Katz, Sullivan y Nallani, 2010; McCance-Katz, 2012). A partir de datos aportados en la literatura (Amariles, Giraldo y Faus, 2007; Bruce, Altice, Gourevitch y Friedland, 2006; Gallego, Barreiro y López-Ibor, 2012; McCance-Katz et al. 2010; McCance-Katz, 2012; Pérez, Jornet y Bonet, 2002; Puche et al., 2000; Serrano, 2011) y el PE se identificó de cada grupo los fármacos incluidos en el análisis por su posible interacción con B/N o metadona y por su uso en práctica clínica habitual. A su vez, con el fin de estimar el coste que representa un paciente estándar, el panel de expertos, en base a su experiencia clínica, estimó el consumo adicional desagregado de recursos sanitarios generados por la interacción, la frecuencia y el porcentaje de pacientes que hacen uso de cada recurso para cada opción de tratamiento. En el caso de B/N, los fármacos considerados en el análisis por su potencial interacción y por la variación generada en el manejo del paciente, no siendo esta la forma habitual, fueron citalopram y escitalopram (Tabla 2). No se consideró la posible interacción entre los fármacos incluidos como medicación concomitante ni la variación de la dosis de este último. Tampoco se analizó el coste que supondría el uso de aquellos fármacos que por la gravedad de la interacción no son administrados habitualmente a los pacientes.

Tabla 2

Consumo de recursos del manejo de las interacciones por grupos terapéuticos para metadona.

Fármacos	Manejo	Dosis (mg/día)		Frecuencia (anual)		Pacientes (%)	
		Metadona	B/N ^a	Metadona	B/N ^a	Metadona	B/N ^a
citalopram/escitalopram	Visitas psiquiatría			2	2	100	100
	Electrocardiograma			1	1	100	100
		Metadona		Metadona		Metadona	
efavirenz, lopinavir y nevirapina	Aumento dosis	24,61		351		100	
	Visitas psiquiatría			2			
	Visitas enfermería			7			
	Determinación niveles en sangre			2			
	Electrocardiograma			1			
	Frascos			365			
indinavir	Disminución dosis	6,15		351		100	
	Visitas psiquiatría			1		100	
ritonavir	Visitas psiquiatría			2		100	
	Electrocardiograma			1		100	
rifampicina	Aumento dosis	61,52		351		100	
	Visitas psiquiatría			4		100	
	Visitas enfermería			16		100	
	Determinación niveles en sangre			2		5	
	Electrocardiograma			1		100	
	Frascos			365		75	
amitriptilina, clomipramina y doxepina	Visitas psiquiatría			1		100	
	Electrocardiograma			1		100	
diazepam, alprazolam, clonazepam, lorazepam, midazolam, triazolam, zolpidem y zopiclona	Visitas psiquiatría			2		100	
carbamazepina	Aumento dosis	24,61		351		100	
	Visitas psiquiatría			2		100	
	Visitas enfermería			7		100	
	Determinación niveles en sangre			2		5	
	Electrocardiograma			1		50	
	Frascos			365		5	
ziprasidona y pimozida	Visitas psiquiatría			2		100	
	Electrocardiograma			1		100	

Nota. ^aBuprenorfina/Naloxona

El aumento en la dosis del opiáceo se incluyó en caso de manifestación clínica del síndrome de abstinencia. El incremento en visitas a especialistas y a enfermería se asoció con un mayor seguimiento y una variación en la pauta de tratamiento. La prueba de determinación de niveles en sangre se asoció a dosis de metadona superiores a 100 mg/día, a tratamientos antirretrovirales, y a fármacos susceptibles de interferir con el metabolismo de metadona (Instituto de Adicciones Madrid, 2008). El electrocardiograma se relacionó con aquellos fármacos que pueden producir una prolongación del intervalo QT y el incremento en frascos a aquellos fármacos que aumentan el metabolismo de metadona y que provocan un fraccionamiento en la dosis. Para el cálculo del coste total por comorbilidad infecciosa o psiquiátrica, se realizó un promedio de costes entre los fármacos con potencial interacción incluidos en cada comorbilidad.

Para estimar la frecuencia mensual de cada recurso se asumió que un mes equivale a 30,4 días. Todos los costes incluidos en el análisis fueron costes directos sanitarios y se expresaron en euros (€) del año 2013 (Tabla 3).

Tabla 3
Costes unitarios de fármacos y recursos sanitarios (€, 2013).

	Coste unitario
Fármacos	
Metadona	0,0006€/kg (PVL)
Buprenorfina/naloxona (Suboxone®)	0,50€/mg (PVP+IVA)
Recursos sanitarios	
Visitas al facultativo	46,22€ ^a
Visitas a enfermería (coste minuto)	0,34€ ^a
Custodia metadona por paciente	69€/mes ^b
Frasco para la dispensación	0,45€ ^c
Determinación niveles metadona en orina	12,03€ ^a
Electrocardiograma	33,90€ ^a
Determinación de niveles plasmáticos	115,04€ ^a

Nota. ^aBase de datos e-Salud. ^bConvenio Comunidad de Madrid con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM), ^cPanel de expertos.

Análisis de sensibilidad

Para poder determinar el grado de estabilidad de los resultados se realizaron análisis de sensibilidad (AS) univariantes con los valores de mayor incertidumbre asociados al análisis. Las variables incluidas fueron los minutos de enfermería variando en un rango de 4-6 minutos y el coste del frasco monodosis en un $\pm 20\%$.

Resultados

El tratamiento sustitutivo con B/N supuso un coste anual por paciente de 1.525,97€, de los cuales el 75,77% correspondió al coste farmacológico y el 24,23% a la dispensación. El coste anual del tratamiento con metadona fue de 1.467,29€, siendo el coste farmacológico el 0,86%, el 43,41% de elaboración y de distribución y el 55,73% de dispensación (Tabla 4).

Tabla 4
Coste total anual del tratamiento con B/N o metadona de un paciente con comorbilidad infecciosa o psiquiátrica (€, 2013).

Tipo de coste	B/N (Suboxone®)	Metadona
Tratamiento sustitutivo	1.525,97€	1.467,29€
Farmacológicos	1.156,25€	12,58€
Elaboración y distribución	0,00€	636,98€
Dispensación	369,72€	817,73€
Manejo interacción		
Infecciosa	0,00€	257,07€
Psiquiátrica	7,90€	114,03€
Ambas	7,90€	185,55€
TOTAL ANUAL PACIENTE		
Comorbilidad Infecciosa	1.525,97€	1.724,35€
Comorbilidad Psiquiátrica	1.533,87€	1.581,32€
Ambas comorbilidades	1.533,87€	1.652,84€

El coste anual por paciente del manejo de interacciones por comorbilidad infecciosa o psiquiátrica para metadona fue de 257,07€ y 114,03€. B/N generó costes de 7,90€, asociados únicamente al promedio de costes del consumo generado en el manejo de las interacciones con comorbilidad psiquiátrica. Para evitar duplicar los recursos utilizados en el manejo del paciente, el coste anual de un paciente con ambas comorbilidades se calculó realizando un promedio de costes de las dos siendo 185,55€ (metadona) y 7,90€ (B/N).

Finalmente, el coste anual total por paciente con DO en tratamiento sustitutivo con comorbilidad infecciosa, psiquiátrica o ambas fue de 1.525,97€, 1.533,87€ y 1.533,87€ para B/N y 1.724,35€, 1.581,32€ y 1.625,84€ para metadona (Figura 2).

Los AS demostraron que una variación en los minutos de enfermería destinados a la dispensación del fármaco o en el coste del frasco monodosis de un $\pm 20\%$, se siguen generando ahorros en un rango de 6,9€-242,54€.

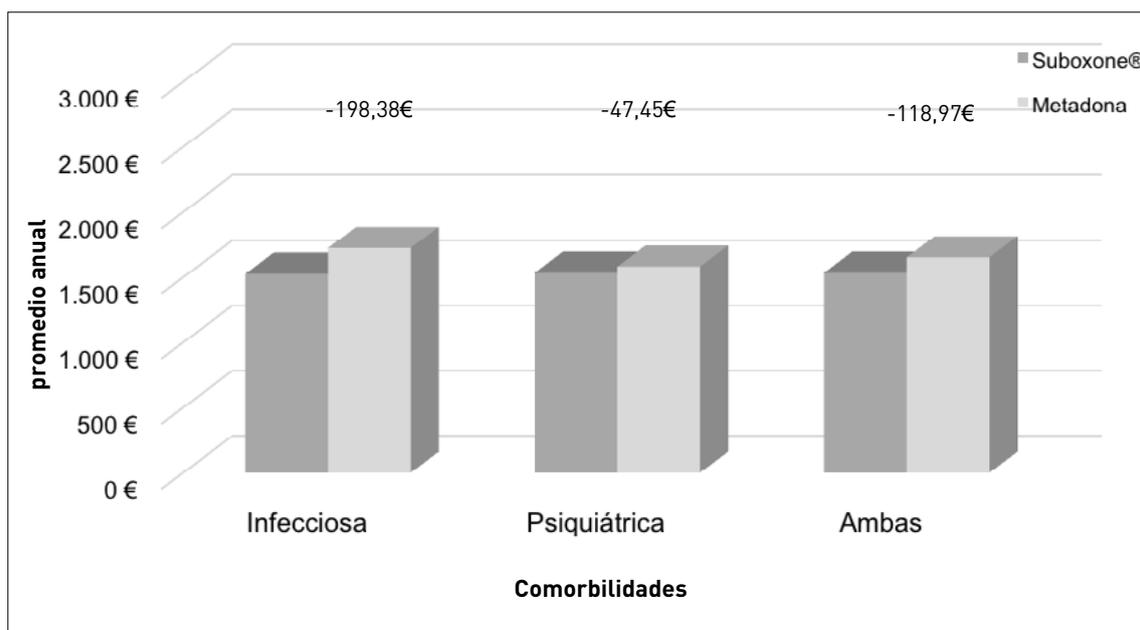


Figura 2. Resultados del análisis por paciente.

Discusión

El estudio de la presencia de comorbilidad médica o psiquiátrica en pacientes con DO es importante, debido a su elevada frecuencia de presentación (González-Saiz et al., 2011; Pereiro et al., 2013; Roncero et al., 2011), a que pueden influir en diversos aspectos de estos pacientes, como es la conducción de vehículos (Roncero et al., 2013), y a las interacciones farmacológicas producidas por la coadministración de otros fármacos, sobre todo antirretrovirales, con metadona y buprenorfina. Esto último, puede ocasionar consecuencias clínicas que hacen necesario un seguimiento más exhaustivo de los pacientes (Bruce et al., 2013) y generar una variación en el coste total del tratamiento, tal y como demuestra este trabajo.

En la actualidad es necesario la realización de planes estratégicos para optimizar los recursos existentes dedicados a los pacientes con adicciones (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013) y a los pacientes duales (Arias et al., 2013; Roncero et al., 2014; Szman et al., 2014) y más estudios que evalúen el coste directo e indirecto que la patología supone al SNS. Por ello es necesario que además de evaluar el coste del tratamiento con B/N o metadona, se tenga en cuenta el coste asociado a las interacciones producidas por la coadministración de fármacos, que pueden causar cambios en el seguimiento del paciente ocasionando un aumento en el consumo de recursos y por lo tanto un incremento en los costes.

En este estudio, se calcularon ambos costes, tratamiento e interacciones, para las dos alternativas dando como resultado el coste total por paciente con DO en tratamiento sustitutivo con comorbilidad infecciosa y psiquiátrica. Esta información puede resultar útil a la hora de tomar decisiones si

pretendemos hacer un mejor uso de los recursos sanitarios destinados a los programas sustitutivos.

Los estudios publicados en España sobre el coste del tratamiento sustitutivo con opiáceos son escasos, casi todos se centran en el coste de los programas de mantenimiento con metadona y muy pocos comparan los costes con B/N (Martínez-Raga et al., 2010; Martínez-Raga et al., 2012). En un estudio reciente donde se comparó el impacto presupuestario de la incorporación de B/N como tratamiento para la DO frente a metadona, los resultados fueron que B/N suponía un coste adicional anual de 9€ (año 2007) por paciente. Los costes incluidos fueron de medicación, logísticos, dispensación, costes de personal médico y social y test toxicológico (Martínez-Raga et al., 2010). La actualización del estudio en el año 2012, el uso de B/N supuso un coste anual incremental de 10,58€ el primer año, 6,58€ el segundo y 7,34€ el tercero (costes año 2010) (Martínez-Raga et al., 2012).

A pesar de la existencia de numerosos estudios sobre las interacciones producidas por el uso de opiáceos junto con otros fármacos, en conocimiento de los autores, el presente análisis es el primer trabajo que analiza el coste que supone la comorbilidad en pacientes dependientes en la práctica clínica en España u otros países, por lo que los resultados obtenidos no pudieron ser comparados con los de otros entornos.

Es importante señalar que, el manejo de la comorbilidad psiquiátrica es muy variable y depende tanto de las características de cada paciente como de las actuaciones psicoterapéuticas llevadas a cabo simultáneamente, lo que hace que sea complejo analizar todos los costes asociados a esta comorbilidad. A su vez, este tipo de pacientes pueden ser atendidos en diferentes centros asistenciales tales como cen-

tros de salud, centros oficiales de prescripción de opiáceos, atención primaria y en programas regionales de VIH (Roncero et al., 2011). La forma de prescripción y dispensación del fármaco y el seguimiento del paciente difiere en función del tipo de centro y de cada comunidad (Torrens, Fonseca, Castillo y Domingo-Salvany, 2013). Por ello es difícil establecer con exactitud los recursos que supone un paciente con DO. De ahí, que los resultados de los otros estudios sean tan dispersos. En el presente análisis tanto el coste asociado al tratamiento como al manejo de las interacciones, representa el consumo promedio de un paciente estándar con DO. Esto puede no ser representativo de la práctica clínica y podría influir en los resultados.

En el análisis, aunque el coste farmacológico de B/N resultó ser mayor que metadona, al considerar los costes de elaboración, distribución y de dispensación, la diferencia disminuye significativamente. Aun así, hay que señalar que existen una serie de costes asociados a los programas de mantenimiento con metadona (amortización de los equipos, destructores de vasos, personal de seguridad en los centros, unidades móviles) que no se han considerado en este estudio (Cobacho et al., 2011; Del Pozo et al., 2012; Pellín, Gimeno, Barril, Climent y Vilanova, 2000; Puigdollers et al., 2003). La inclusión de estos costes variables posiblemente haría incrementar el coste del tratamiento con metadona, lo que provocaría un incremento en las diferencias entre ambas estrategias evaluadas.

En el estudio hay una serie de limitaciones a tener en cuenta. La más importante es la falta de evidencia científica sobre las interacciones de B/N con otros fármacos, por ello, se asumieron las mismas que para buprenorfina sola. La relación de fármacos que interactúan con metadona o con buprenorfina es más extensa, pero en este análisis solo se asociaron los utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Aunque hay que señalar que buprenorfina se asocia con un menor número de interacciones farmacológicas respecto a metadona (McCance-Katz, 2012; Terán, 2010), de ahí que la diferencia en los costes del manejo sea menor.

En el análisis no se tuvieron en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos incluidos como medicación concomitante ni el coste asociado a ellas por no ser el objetivo del estudio. No se evaluó el coste de los fármacos que tienen un uso contraindicado ni los fármacos para VHC debido a que los más utilizados (interferón y ribavirina) no presentan interacción alguna con los opiáceos (Panel de expertos de Gesida, 2010). Tampoco se consideró la administración de metadona en comprimidos biselados, llevada a cabo en algunas comunidades autónomas, por no realizarse de forma habitual en la práctica clínica en España y por no disponer de datos suficientes.

Se asumió una variación de $\pm 20\%$ en los parámetros AS (minutos de enfermería y frascos monodosis) por no disponer de más datos para el análisis.

En los análisis de costes donde se comparan más de una alternativa terapéutica, es importante que además de evaluar el coste farmacológico, se analicen los costes del manejo de los pacientes en la clínica habitual. En un estudio en el que se comparó el coste total de los pacientes con DO tratados o no con B/N, se concluyó, que aunque el coste de la medicación era mayor con B/N, al considerar los costes asociados al cuidado de estos pacientes, el coste total del tratamiento con B/N era menor que en aquellos pacientes no tratados (Kharitonova, Aballéa, Clay, Ruby y Azh, 2014).

En este estudio se demostró que la elección de B/N o metadona, conlleva implicaciones económicas cuando se trata de pacientes con comorbilidades infecciosas y psiquiátricas, ya que B/N se asocia con un menor número de interacciones farmacológicas, lo que hace que no se produzca un incremento en el consumo de recursos ocasionado por el manejo de la interacción y como consecuencia un aumento del coste. Dada la frecuente presencia de estas comorbilidades en pacientes con DO (González-Saiz et al., 2011; Roncero et al., 2011; Sanvisens et al., 2014; Szman et al., 2014) la elección de uno u otro fármaco podría generar ahorros importantes al SNS.

Finalmente, los resultados del presente análisis indican que, comparado con metadona, el coste total por paciente con DO de B/N fue menor derivado de la diferencia del coste por manejo de interacciones asociadas al tratamiento concomitante de las comorbilidades infecciosas y/o psiquiátricas.

Agradecimientos

El estudio fue diseñado por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, una consultora especializada en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias que ha recibido una financiación no condicionada de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals para el desarrollo del análisis. Carlos Roncero, Tomás Díaz, José Manuel Fernández, Rafael Forcada, José Manuel Martínez, Pedro Seijo y Antonio Terán declaran haber recibido financiación no condicionada de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, por su participación para validación de la práctica clínica en España.

Conflicto de intereses

Carlos Roncero ha recibido honorarios como ponente en actividades educativas de Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, Shire, GSK, Rovi. También ha recibido compensación por participar como miembro en reuniones de Janssen-Cilag, Lilly, y Shire. Ha desarrollado el Proyecto PROTEUS con apoyo de una beca de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals.

Tomás Díaz, ha participado como ponente en actividades educativas de Pfizer, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals y Janssen-Cilag.

José Manuel Forcada no tiene ningún interés económico por parte de otras entidades.

Rafael Forcada ha participado como ponente en actividades educativas de Janssen-Cilag y Bristol-Mayers Squibb.

José Manuel Martínez ha participado como ponente en actividades educativas de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Bioclever 2005 SL, Pfizer, Brainpharma y Laboratorios Estévez.

Pedro Seijo ha participado como ponente en actividades educativas de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Pfizer, Otsuka y Astrazeneca.

Antonio Terán ha recibido honorarios como ponente en actividades educativas de Janssen-Cilag, Pfizer, Lundbeck, Otsuka, Lilly, Shire, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals; así como por la participación en reuniones de Janssen-Cilag, Lilly y Shire.

Todos los autores no tienen otras afiliaciones relevantes o intereses económicos con ninguna organización o entidad con interés económico o conflicto económico con el tema o materiales discutidos en el manuscrito, aparte de los descritos.

Referencias

- Amariles, P., Giraldo, N. A. y Faus, M. J. (2007). Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farmacia Hospitalaria*, 31, 283-302.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Fourth Edition, Text Revision. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C.,... Babín, F. (2013). Estudio Madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento en las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*, 25, 118-127.
- Bernal-Delgado, E., Campillo-Artero, C. y García-Arnesto, S. (2014). Oferta sanitaria y crisis: financiamos los bienes y servicios según su valor o caemos en la insolvencia. Informe SESPAS 2014. *Gaceta Sanitaria*, 28, 69-74. doi:10.1016/j.gaceta.2014.02.004.
- Bruce, R. D., Altice, F. L., Gourevitch, M. N. y Friedland, G. H. (2006). Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 41, 563-572.
- Bruce, R. D., Moody, D. E., Altice, F.L., Gourevitch, M. N. y Friedland, G. H. (2013). A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6, 249-269. doi:10.1586/ecp.13.18.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2013). *Rapid Response Reports. Suboxone® versus Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness*. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0064785/>
- Cervera, G., Valderrama, J. C., Bolinches, F., Salazar, A. y Martínez, J. (1998). Variables related to risk taking behavior for HIV transmission among drug-dependent patients. *Actas Luso Española de Neurología Psiquiatría y Ciencias Afines*, 26, 155-164.
- Cobacho, M. B., López, A. y Ramos, J. M. (2011). *Análisis de costes del programa de mantenimiento de metadona en la comunidad de Murcia*. Informe para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia. Recuperado de <http://www.e-drogas.es/>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2013). *Catálogo de Medicamentos*. Bot Plus. Madrid. Recuperado de <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- Del Pozo, J., Soldevilla, D., Murga, J. A. y Antoñanzas, F. (2012). Análisis de costes del programa de metadona de en la comunidad autónoma de la Rioja. *Revista Española de Salud Pública*, 86, 543-549.
- Gallego, L., Barreiro, P. y López-Ibor, J. J. (2012). Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Reviews*, 14, 101-11.
- González-Saiz, F., Lozano, O. M., Martín, J., Bilbao, I., Ballista, R. y Gutierrez, J. (2011). Comorbilidad psiquiátrica en una muestra de pacientes con dependencia de opiáceos tratados con buprenorfina sublingual en régimen de comunidad terapéutica. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (Barcelona)*, 4, 81-87. doi:10.1016/j.rpsm.2011.01.003.
- Haro, G. (2012). New clinical implications of opiate maintenance treatments. *International Journal of High Risk Behaviours & Addiction*, 1, 88-89. doi:10.5812/ijhrba.6532.
- Instituto de Adicciones Madrid. (2008). *Protocolo de Metadona*. Madrid: Madrid Salud Recuperado de <http://www.madridsalud.es/adicciones/ProtocolosSanitariosAdicciones2015.pdf>
- Instituto Nacional de Estadística. (2011). *Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo (sistema IPC base 2011)*. Recuperado de <http://www.ine.es/varipc/>
- Kharitonova, E., Aballéa, S., Clay, E., Ruby J. y Azh, V. (2014, mayo). *Comparison of healthcare resource use and costs in prescription opioid-dependent patients treated with Buprenorphine/Naloxone and patients without pharmacological treatment: retrospective analysis of insurance claims in the US Public Healthcare System*. Póster presentado en 11th EU-ROPAD conference, Glasgow, Reino Unido.
- López-Bastida J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J. y Puig-Junoy J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías Sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24, 154-170. doi:10.1016/j.gaceta.2009.07.011.

- Martínez-Raga J., González-Saiz F., Pascual C., Casado M. A. y Sabater F. J. (2010). Suboxone (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in Spain: a budgetary impact analysis. *European Addiction Research*, 16, 31-42. doi:10.1159/000259614.
- Martínez-Raga, J., González-Saiz, F., Oñate, J., Oyagüez, I., Sabater, E. y Casado, M. A. (2012). Budgetary impact analysis of buprenorphine-naloxone combination (Suboxone®) in Spain. *Health Economics Review*, 2, 3. doi:10.1186/2191-1991-2-3.
- McCance-Katz, E.F., Sullivan, L. E. y Nallani, S. (2010). Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *The American Journal on Addictions*, 19, 4-16. doi:10.1111/j.1521-0391.2009.00005.x.
- McCance-Katz, E. F. (2012). *Drug-Drug interactions in opioids therapy*. (7th ed.). Recuperado de <http://www.opioid-druginteractions.com/>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2011). *Plan Nacional sobre Drogas: Memoria 2011*. Recuperado de <http://www.pnsd.msssi.gob.es/Categoria2/publica/pdf/memo2011.pdf>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). *Plan de Acción sobre Drogas 2013-2016*. Recuperado de http://www.pnsd.msssi.gob.es/Categoria2/publica/pdf/PLAN_ACCION_SOBRE_DROGAS2013_2016.pdf
- Observatorio Vasco de Drogodependencias. (2004). *Perfil del Drogodependiente que no responde a los programas de mantenimiento con metadona*. País Vasco: GABIA. Recuperado de <http://www.osakidetza.euskadi.net/>
- Panel de Experto de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el estudio del Hígado (AEEH). (2010). Recomendaciones de Gesida/PNS/AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B y C. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 31e1-31e31.
- Pellín, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Climent, J. M. y Vilanova, E. (2000). Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. *Medicina Clínica*, 114, 171-173.
- Pereiro, C., Pino, C., Flórez, G., Arrojo, M. y Becoña, E. (2013). Psychiatric comorbidity in patients from the addictive disorders assistance units of Galicia: The COP-SIAD study. *PLoS One*, 8, e66451. doi:10.1371/journal.pone.0066451.
- Pérez, J. C., Jornet, S. y Bonet, A. (2002). Interacciones farmacocinéticas entre metadona y antirretrovirales en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina Clínica* (Barcelona), 119, 224-229.
- Prieto, L., Sacristán, J. A., Pinto, J. L., Badia, X., Antoñanzas, F. y del Llano, J. (2004). Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* (Barcelona), 122, 423-429.
- Puche, E., Faus, M., Soler, E. y Blasco, J. (2000). Optimización de los programas de mantenimiento con metadona a través del conocimiento de sus interacciones farmacológicas. *Trastornos Adictivos*, 2, 163-171.
- Puigdollersa, E., Cotsa, F., Brugal, M. T. Torralba, L. y Domingo-Salvany, A. (2003). Programas de mantenimiento de metadona con servicios auxiliares: un estudio de coste-efectividad. *Gaceta Sanitaria*, 17, 123-130.
- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE, Boletín Oficial del Estado N° 98, 24 de abril de 2012. Recuperado de <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
- Roncero, C., Fuste, G., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F. J. y Casas, M. (2011). Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study. *Heroin Addiction And Related Clinical Problems*, 13, 5-16.
- Roncero, C., Álvarez, J., Barral, C., Gómez-Baeza, S., González, B., Rodríguez-Cintas, L.,... Casas, M. (2013). Driving and legal status of Spanish opioid-dependent patients. *Substance Abuse Treatment Prevention And Policy*, 8, 19. doi:10.1186/1747-597X-8-19.
- Roncero, C., Vega, P., Martínez-Raga, J., Barral, C., Basurte-Villamor, I., Rodríguez-Cintas, L.,... Szman, N. (2014). Professionals' perceptions about healthcare resources for co-occurring disorders in Spain. *International Journal of Mental Health Systems*, 8, 35. doi:10.1186/1752-4458-8-35.
- Sanvisens, A., Rivas, I., Faure, E., Muñoz, T., Rubio, M., Fuster, D.,... Muga, R. (2014) Características de los pacientes adictos a la heroína admitidos en un programa de tratamiento con metadona. *Medicina Clínica* (Barcelona), 142, 53-8. doi:10.1016/j.medcli.2012.10.023.
- Serrano, J. I. (2011). Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farmacia Hospitalaria*, 35, 36-43. doi:10.1016/j.farma.2010.01.018.
- Sittambalam, C. D., Vij, R. y Ferguson, R. P. (2014). Buprenorphine Outpatient Outcomes Project: can Suboxone® be a viable outpatient option for heroin addiction?. *Journal Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 4. doi:10.3402/jchimp.v4.22902.
- Sociodrogoalcohol. (2010). *Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona*. Guías Clínicas Sociodrogoalcohol basadas en la Evidencia Clínica. Barcelona: Sociodrogoalcohol.
- Szman, N., Vega, P., Grau-López, L., Barral, C., Basurte-Villamor, I., Mesias, B.,... Roncero, C. (2014). Dual Diagnosis Resource Needs in Spain: A National Survey

of Professionals. *Journal of Dual Diagnosis*, 10, 84-90. doi:
10.1080/15504263.2014.906195.

Terán, A. (2010). Experiencia clínica en el manejo de buprenorfina/naloxona. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 12, 40-47.

Torrens, M., Fonseca, F., Castillo, C. y Domingo-Salvany, A. (2013). Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bull World Health Organ*, 91, 136-141. doi:10.2471/BLT.12.111054.

Evaluación del consumo de riesgo de alcohol en estudiantes universitarios de la Facultad de Farmacia

Alcohol consumption in college students from the pharmacy faculty

LAIA MIQUEL*,**,***, MIQUEL RODAMILANS****, ROSA GIMÉNEZ****, TRINITAT CAMBRAS****, ANNA MARIA CANUDAS****, ANTONI GUAL*,**,***

*Grup de recerca en Addiccions Clínic, Unitat de conductes addictives. Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Institut Clínic de Neurociències, Espanya. **IDIBAPS. ***Red de Trastornos Adictivos (RTA), RETICS. ****Grupo de Trabajo Colaborativo Casos Clínicos Transversales de la Facultad de Farmacia (CCT-FARMA), Universidad de Barcelona, Espanya.

Resumen

El consumo de alcohol es muy prevalente entre los estudiantes universitarios. La detección precoz en futuros profesionales sanitarios es muy importante puesto que puede incidir no solo en su salud, sino también en su enfoque en futuras acciones preventivas como profesionales de la salud.

Detectar la prevalencia del consumo de riesgo de alcohol en estudiantes de farmacia y en el profesorado y comparar el patrón de consumo entre estos grupos, y según el curso académico.

Se realiza un cribado del consumo de alcohol mediante el cuestionario AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) a estudiantes universitarios de farmacia (n=434) en el marco de un proyecto de innovación docente. Se realiza un análisis comparativo entre los estudiantes de primero y quinto curso, y el profesorado.

El 31,3% de los estudiantes fueron identificados como bebedores de riesgo. La mayor prevalencia de consumidores de riesgo y las mayores puntuaciones totales se observaron en los alumnos de primer curso. Los estudiantes de primero de turno de mañana presentaron un riesgo de 1,9 (IC 95% 1,1-3,1) comparado con los de quinto. La frecuencia de consumo de alcohol se incrementa con el curso académico, mientras que el número de consumiciones por día de consumo se reduce.

Durante el primer año en la Facultad los estudiantes presentan una elevada prevalencia de consumo de riesgo. Puesto que con la edad se observa una tendencia decreciente en dichos consumos, es importante diseñar intervenciones preventivas que la favorezcan.

Palabras clave: AUDIT cuestionario, cribado, alcohol, consumo de riesgo, estudiantes universitarios.

Abstract

Alcohol consumption is highly prevalent in university students. Early detection in future health professionals is important: their consumption might not only influence their own health but may determine how they deal with the implementation of preventive strategies in the future.

The aim of this paper is to detect the prevalence of risky alcohol consumption in first- and last-degree year students and to compare their drinking patterns.

Risky drinking in pharmacy students (n=434) was assessed and measured with the AUDIT questionnaire (Alcohol Use Disorders Identification Test). A comparative analysis between college students from the first and fifth years of the degree in pharmacy, and that of a group of professors was carried to see differences in their alcohol intake patterns.

Risky drinking was detected in 31.3% of students. The highest prevalence of risky drinkers, and the total score of the AUDIT test was found in students in their first academic year. Students in the first academic level taking morning classes had a two-fold risk of risky drinking (OR=1.9 (IC 95% 1.1-3.1)) compared with students in the fifth level. The frequency of alcohol consumption increases with the academic level, whereas the number of alcohol beverages per drinking occasion falls.

Risky drinking is high during the first year of university. As alcohol consumption might decrease with age, it is important to design preventive strategies that will strengthen this tendency.

Keywords: AUDIT questionnaire, screening, alcohol, hazardous drinking, college students.

Recibido: Noviembre 2014; Aceptado: Marzo 2015

Enviar correspondencia a:

Laia Miquel de Montagut. Unidad de Conductas Adictivas, Hospital Clínic de Barcelona. Departamento de Psiquiatría. Instituto Clínic de Neurociencias. IDIBAPS. C/ Villarroel, 170, 08036 Barcelona. E-mail: MIQUEL@clinic.cat.

En los últimos años, el consumo de alcohol entre la población joven está experimentando un crecimiento. En especial, el patrón en forma de atracción y las consultas en urgencias por intoxicación etílica, frecuentes sobretudo en las mujeres (“Observatorio Español de la droga y las toxicomanías,” 2011). Los estudiantes universitarios son, especialmente, una población de riesgo (Karam, Kypri y Salamoun, 2007) y esta etapa es un buen momento para introducir estrategias preventivas.

Aproximadamente entre un 20-60% de la población universitaria presenta consumo de riesgo (Arrieta, 2009; Montaña, Morales, Gómez, Maldonado y Gantiva, 2011; Pengpid, Peltzer, van der Heever y Skaal, 2013). El elevado consumo de bebidas alcohólicas en jóvenes se ha asociado con un elevado índice de mortalidad, accidentalidad y conductas de riesgo como conducir bajo los efectos del alcohol, mantener relaciones sexuales sin protección o problemas familiares (Barlés, Escario, Galbé, 2014; Arrieta, 2009; Hingson, Heeren, Winter y Wechsler, 2005). Algunos de los factores de riesgo relacionados con el consumo excesivo de alcohol son: el ser varón, la impulsividad, el fácil acceso al dinero, vivir solo o iniciar el consumo a una edad temprana (Cortés, Giménez, Motos y Cadaveira, 2014; Montaña et al., 2011; Mota et al., 2010; Restrepo, Agudelo, Giraldo y Sánchez, 2011; Wicki, Kuntsche y Gmel, 2010). Muchos estudios han abordado este problema en estudiantes universitarios. La mayoría de estos se centran en aspectos sociológicos (Bani et al., 2013; Wicki et al., 2010; Young y de Klerk, 2008) y factores de riesgo asociados (Vinader-Caerols, Monleón y Parra, 2014; Ansari, Stock y Mills, 2013; Caamaño-Isorna, Corral, Parada y Cadaveira, 2008; DeMartini y Carey, 2012; Karam et al., 2007). Sin embargo, existe poca información sobre los cambios en el patrón de consumo en función del curso académico y de las diferencias entre estudiantes y profesorado. No se han llevado a cabo trabajos de seguimiento a lo largo de los estudios universitarios, ni evaluación de programas de intervención precoz durante los mismos. Además, los datos en relación a la prevalencia del consumo de riesgo son bastante heterogéneos debido a los diferentes instrumentos de medida utilizados y las definiciones empleadas por los distintos autores.

La sensibilización y prevención del consumo de alcohol en población adulta joven es especialmente relevante. En la actualidad, se dispone de instrumentos de cribado del consumo de riesgo del alcohol de fácil aplicación y, también, de intervenciones terapéuticas (intervención breve presencial (Pengpid et al., 2013) o online (Khadjesari, Murray, Hewitt, Hartley y Godfrey, 2011)) que han demostrado ser eficaces en la reducción del consumo de riesgo (Seigers y Carey, 2011; Toumbourou et al., 2007). Las intervenciones dirigidas a futuros agentes de la salud son especialmente importantes dado que no solamente tienen repercusión en éstos sino también sobre la población en general. La etapa universitaria, que es considerada de especial riesgo, es un buen

momento para intervenir de forma precoz. En este sentido, el Grupo de Trabajo Colaborativo Casos Clínicos Transversales de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona (CCT-FARMA), decidió desarrollar, un caso clínico transversal sobre consumo de riesgo de alcohol a lo largo de los cinco cursos del Grado de Farmacia. Se pretendía que valoraran el propio riesgo del consumo excesivo de alcohol y proporcionarles herramientas para reconocer e identificar conductas de riesgo en grupos de proximidad que les permitan realizar intervenciones breves en su futura praxis profesional (Giménez et al., 2013; Rodamilans et al., 2012).

El objetivo de este estudio es tener una visión global del patrón de consumo de alcohol de los estudiantes de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona mediante la determinación de la prevalencia del consumo de riesgo en estudiantes de primero y quinto curso previo al desarrollo del proyecto CCT-FARMA. Al mismo tiempo se valora el riesgo de los profesores participantes del Grupo de Trabajo, con la finalidad de comprobar el grado de sensibilización de los mismos al abordar un caso clínico sobre consumo de riesgo.

También se pretende comparar las diferencias en el patrón de consumo entre los alumnos de estos cursos académicos y el profesorado tras obtener los datos de consumo de alcohol de manera transversal en el momento que se inicia el proyecto docente.

Método

Diseño

En el año 2011-2012, de forma transversal, se valoró el patrón de consumo de alcohol de los estudiantes de primer y quinto curso, y también del profesorado.

Población

Se seleccionaron aquellos individuos que estaban realizando estudios de farmacia en la Universidad de Barcelona (UB). Se recogieron datos de los estudiantes de primero (turno de mañana y turno de tarde), quinto y del profesorado. De los 434 alumnos de primer curso matriculados respondieron a las encuestas anónimas un 67,1%; de los 325 alumnos de quinto participó un 34,2% y de un total de 46 profesores implicados en el proyecto educativo respondió el 84,8%.

Procedimiento

En el año 2012, se inició el proyecto de innovación docente (CCT-FARMA), en el que se introdujo este caso transversal, empezando por los alumnos de primer curso. Este caso clínico se aborda desde los distintos puntos de vista que proporcionan las asignaturas del grado de Farmacia (Rodamilans et al., 2012). Para evaluar la eficacia de CCT-FARMA se establecieron mecanismos de cuantificación académicos (conocimientos, habilidades, capacidad de integración y de

interpretación) y de tipo sanitario como la valoración del consumo de riesgo de alcohol (test AUDIT). De forma sorpresiva, durante el horario lectivo, se solicitó a los estudiantes que respondieran de forma voluntaria y anónima al test para la identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol (AUDIT). El profesorado respondió el test el mismo día, de la misma forma.

Los resultados preliminares presentados forman parte del nuevo proyecto formativo (CCT-FARMA), uno de cuyos objetivos es evaluar al final del Grado de Farmacia y mediante el test AUDIT, si el desarrollo de este caso clínico modifica el consumo de alcohol en referencia a esta evaluación inicial del año 2012.

Instrumentos de recogida de datos

Como instrumento de cribado del consumo de riesgo de alcohol en la población universitaria se utilizó la versión completa del test para la identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol (AUDIT). Este instrumento estandarizado, desarrollado por la Organización mundial de la Salud, consta de 10 preguntas que interrogan sobre la cantidad, la frecuencia y las consecuencias del consumo de alcohol. Está validada en español y catalán, y su nivel de fiabilidad es buena (Alpha de Cronbach= 0,89) (Contel Guillaumon, Gual Solé y Colom Farran, 1999) también para poblaciones universitarias (Fleming, Barry y MacDonald, 1991). El test de cribado ha demostrado tener buena sensibilidad y especificidad, no solamente para detectar el consumo perjudicial y de riesgo sino también para los trastornos por uso de alcohol. Utilizando como punto de corte 8, el test tiene una sensibilidad y especificidad del 90% y 61% (Barry y Fleming, 1993). Según el estudio de Contel y cols (1991) en el grupo de hombres, si utilizamos como punto de corte el 9, la sensibilidad del AUDIT es del 90% y la especificidad del 81,5%. Y en el grupo de mujeres (punto de corte 6) la sensibilidad es del 33,3% y la especificidad del 91,6%.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos (sexo y edad) del total de la muestra y según el grupo estudiado (primer curso turno de mañana, primer curso turno de tarde, quinto y profesores). Las variables que corresponden a cada pregunta del AUDIT se analizaron como variable cuantitativa y también categórica. Se verificó el tipo de distribución de la variable AUDIT cuantitativa mediante el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Al no seguir una distribución normal se utilizaron pruebas no-paramétricas (Kruskal-Wallis) para comparar la puntuación total del AUDIT según el grupo evaluado, además se utilizó ANCOVA de rangos para ajustar por sexo y edad. Para realizar el análisis comparativo 2 a 2 entre cada grupo se utilizó la prueba no-paramétrica U-de Mann Whitman. Para detectar los grupos de consumo de riesgo se decidió categorizar la puntuación total del AUDIT en una variable binaria utilizando como punto de corte igual o superior a 9 en varones y 6 en mujeres (Pérula de Torres et al., 2005; Rubio Valladolid, Bermejo Vicedo, Caballero Sánchez-Serrano y Santo-Domingo Carrasco, 1998). Para analizar variables categóricas se utilizó el test chi-cuadrado y ANOVA para las variables cuantitativas. Las comparaciones múltiples post-hoc se realizaron mediante Bonferroni. Se considera estadísticamente significativo cuando $p \leq 0,05$. Se realizó análisis de correlación de Pearson para determinar la correlación entre la edad y el nivel académico ($r=0,73$, $p<0,001$). Para analizar la relación entre la presencia de consumo de riesgo y el curso universitario se realizó un análisis de regresión logística utilizando como co-variable el sexo y la edad.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 440 personas. Se obtuvo datos completos de edad y sexo de 434 individuos. Del total de respondedores, 286 estaban matriculados en el primer curso académico de la universidad de Farmacia (204

Tabla 1
Descripción del consumo de riesgo en función del curso académico

	PTM (204)	PTT (82)	Quinto (111)	Profesores (37)	Total (434)	χ^2/F	p-valor
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)		
Sexo (Mujer)	148 (72,5)	62 (75,6)	93 (83,8)	26 (70,3)	329 (75,8)	5,7	0,13
Edad (media (DE))	18,5 (1,1) ^{a, b}	19,8 (4,0) ^c	24,2 (3,9) ^d	50,9 (7,3)	22,96 (9,5)	935,2	<0,001
AUDIT Total (media (DE))	6,3 (5,3)	5,3 (3,9)	4,6 (4,1)	2,6 (1,3)	5,35 (4,7)		<0,001
C. Riesgo	82 (40,2)	25 (30,5)	29 (26,1)	0	136 (31,3)	26,3	<0,001
Hombres (%)	26 (46,4)	5 (25,0)	6 (33,3)		37 (35,2)		
Mujeres (%)	56 (37,8)	20 (32,3)	23 (24,7)		99 (30,1)	1,0	0,32

Nota. PTM: Primero turno de mañana; PTT: Primero turno de tarde; ^aPTM vs PTT $p=0,039$; ^bPTM vs Quinto y vs Profesores $p<0,001$; ^cPTT vs Quinto vs Profesores $p<0,001$; ^dQuinto vs Profesores $p<0,001$

de turno de mañana y 82 de turno de tarde), 111 en quinto y 37 eran profesores. El 75,8% de la muestra total que participó en el estudio fueron mujeres, lo cual corresponde a la distribución normal en los estudiantes de esta facultad. No se observaron diferencias significativas en la distribución del sexo según el curso académico ni tampoco en el profesorado (Tabla 1). La edad media de toda la muestra fue de 23,0 (DE 9,5) años, siendo las diferencias en las edades medias de cada grupo estudiado estadísticamente significativas (Tabla 1).

Relación entre el patrón de consumo de alcohol y el curso académico

El 31,3% de los estudiantes presentó criterios de consumo de riesgo. La mayor proporción de bebedores de riesgo se observó en los estudiantes del turno de mañana de primer curso. El 40,2% de los estudiantes de primero de turno de mañana presentaron consumo de riesgo, seguido de los del turno de tarde (30,5%) y los de quinto (26,1%). Entre el profesorado no se detectaron consumidores de riesgo (Tabla 1). Tras ajustar los resultados por la variable sexo, se observó que los estudiantes de primero de turno de mañana tenían una razón de probabilidad casi el doble de presentar consumo de riesgo comparado con los estudiantes de quinto (OR=1,9 IC95% 1,1-3,1) (Tabla 2). Si ajustamos los datos por edad, las diferencias entre los cursos pierden significación estadística porque a más edad disminuye el riesgo de consumo de riesgo (OR=0,84 IC95% 0,72-0,98) (Tabla 2).

Las figuras 1 y 2 muestran la frecuencia y cantidad de consumo de alcohol de los diferentes grupos estudiados. Los datos mostraron la presencia de diferencias significativas entre

los grupos tanto en relación a la frecuencia de consumo ($\chi^2=33,2$; $p<0,001$) como en la cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas en un día normal ($\chi^2=68,4$; $p<0,001$). En general, la frecuencia de consumo más habitual que realizó el total de la muestra fue la toma de alcohol de 2 a 4 veces al mes (54,8%) seguido del consumo mensual (22,4%). Tan solo un 6,2% nunca bebió en el último año. Los profesores fueron el grupo que bebió con más frecuencia (43,2%: más de

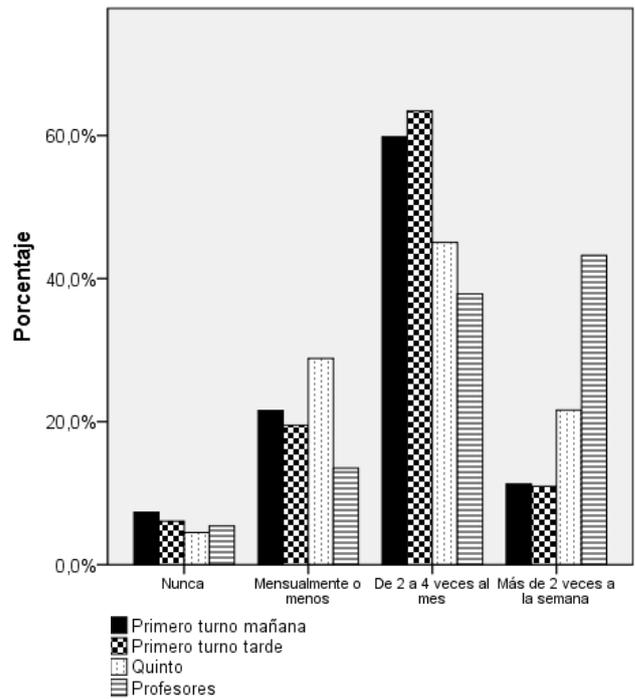


Figura 1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

Tabla 2

A. Relación entre el curso académico y el riesgo de consumo de alcohol tras ajustar por sexo

	OR	95% I.C.	
		Min	Max
PTM vs PTT	1,5	0,9	2,6
PTM vs quinto	1,9	1,1	3,1
PTT vs quinto	1,2	0,6	2,3
Sexo	1,3	0,8	2,0

Nota. PTM: Primero turno de mañana; PTT: Primero turno de tarde

B. Relación entre el curso académico y el riesgo de consumo de alcohol tras ajustar por edad y sexo

	OR	95% I.C.	
		Min	Max
PTM vs PTT	1,3	0,8	2,3
PTM vs quinto	0,7	0,3	1,7
PTT vs quinto	0,5	0,2	1,4
Sexo	1,4	0,9	2,3
Edad	0,8	0,7	0,98

Nota. PTM: Primero turno de mañana; PTT: Primero turno de tarde

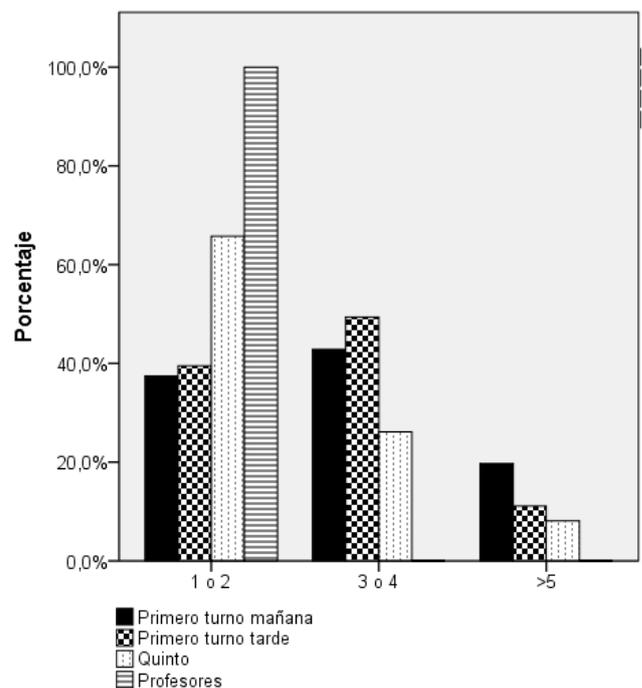


Figura 2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

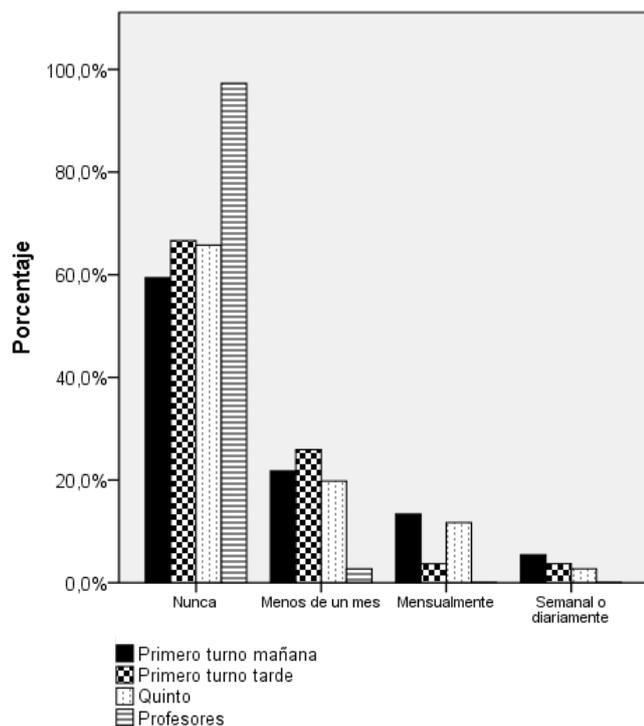


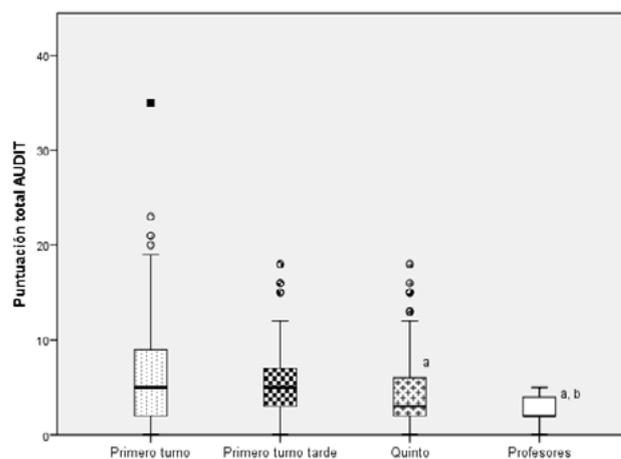
Figura 3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?

2 veces a la semana) seguido de los de quinto curso (21,6%) y los de primero de turno de mañana (11,3%) (Figura 1). La mayoría de alumnos de primero (59,8% turno de mañana, 63,4% turno de tarde) y quinto (45,0%) bebieron de 2 a 4 veces al mes (Figura 1).

En el caso del profesorado, la cantidad bebida por ocasión de consumo sigue una tendencia diametralmente opuesta a la frecuencia de los consumos. Así, aunque consumen alcohol con una mayor frecuencia (42,3% más de 2 veces a la semana) (Figura 1) la cantidad de alcohol ingerida por ocasión es baja (1 o 2 consumiciones por ocasión de consumo) (Figura 2). En el caso de los estudiantes se observa como la cantidad de alcohol consumida decrece a medida que pasan los cursos. Así, la mayor proporción de estudiantes que beben más de 5 consumiciones por ocasión de consumo se concentra en el grupo de primero de turno de mañana (19,7%) seguido de los del turno de tarde (11,1%) y los de quinto (8,1%) (Figura 2). En este sentido, también se observa que los alumnos de primer curso de turno de mañana fueron los que tomaron con mayor frecuencia 6 o más bebidas alcohólicas (Figura 3). La mayoría de alumnos de éste curso cuando ingieren más de 6 bebidas por ocasión lo hacen mensualmente o menos (35,2%) y un 5,4% realizan consumos elevados semanalmente o más.

Comparación entre la puntuación total del AUDIT y el curso académico

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la puntuación total de los 4 grupos estudiados



a: Diferencias significativas con Primero turno de mañana
b: Diferencias significativas con Primero turno de tarde

Figura 4. Puntuación Total del cuestionario AUDIT según el curso académico

($p < 0,001$) (Figura 4, Tabla 1). Tras ajustar por edad y sexo la relación entre la puntuación total del AUDIT y el nivel académico perdió significación estadística ($F=1,138$; $p=0,334$). Los profesores presentaron una puntuación total media significativamente inferior a los individuos de primer curso (diferencia media con turno de mañana: 3,7 puntos; $p < 0,001$; diferencia media con turno de tarde: 2,7 puntos $p < 0,001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los respondedores de primero de turno de mañana y los de quinto curso ($p=0,003$), siendo la media obtenida superior en el curso de primero (diferencia media=1,7 puntos).

Discusión

Los primeros resultados del estudio de evaluación de la eficacia del proyecto CCT-FARMA que muestran datos de cribado del consumo de riesgo en la población universitaria de la facultad de Farmacia de Barcelona (31,3%), nos indican que un porcentaje importante de los estudiantes se podría beneficiar de una intervención con el objetivo de reducir el consumo entre los alumnos y así concienciar a los futuros agentes sanitarios de los riesgos del consumo de alcohol. En resumen, el consumo de riesgo y la puntuación total del AUDIT se reduce a medida que aumenta el curso académico de manera que los estudiantes de primero de turno de mañana presentan un mayor consumo de riesgo y puntuación media del AUDIT total comparado con el curso superior. El patrón de consumo entre los estudiantes y el profesorado es contrapuesto. Los alumnos tienen una mayor tendencia a realizar ingestas de alcohol elevadas por ocasión de forma episódica mientras que los profesores beben menor cantidad con mayor frecuencia.

La prevalencia de consumo de riesgo en la muestra universitaria (31,3%) es bastante más elevada que la descrita en

población general (10%), pero similar a otras poblaciones universitarias de otros países (Ansari et al., 2013; Caamaño-Isorna et al., 2008; Pengpid et al., 2013; Reavley, Jorm, McCann y Lubman, 2011; Young y de Klerk, 2008)

Aunque el porcentaje de varones con consumo de riesgo fue ligeramente superior al de mujeres, tales diferencias no fueron significativas a diferencia de lo que se ha observado en otros estudios (Ansari et al., 2013; DeMartini y Carey, 2012; Reavley et al., 2011). En este sentido cabe destacar que a diferencia de otros investigadores tuvimos en cuenta diferentes puntos de corte para hombres y mujeres. Aunque según Wicki M y cols. (2010) estas diferencias de género se mantienen incluso cuando se utilizan puntos de corte distintos de consumo de riesgo para hombres y mujeres.

El grupo de alumnos universitarios que tiene más bebedores de riesgo es el de primero de turno de mañana (42%) seguido de los de turno de tarde (30,5%) y los de quinto (26,1%). Aunque nuestros resultados coinciden con otros autores (Ansari et al., 2013; Sebens, Orosova, Mikolajczyk y van Dijk, 2011) existe cierta controversia en relación a la asociación que existe entre la edad y el riesgo de consumo de alcohol. Mientras algunos estudios han observado un incremento del riesgo a mayor edad o curso académico, otros estudios no observan ninguna relación o lo que es más frecuente que ésta sea negativa (Sebens et al., 2011; Wicki et al., 2010). No se detectan diferencias significativas entre los alumnos de primero de turno de mañana y de turno de tarde posiblemente porque los dos grupos tienen edades similares, aunque se desconoce si existen otros factores diferenciales que puedan intervenir, como por ejemplo diferencias en los motivos por los cuales unos alumnos están matriculados en un horario u otro. Nuestros datos sugieren que las diferencias entre los cursos académicos son debidas a las diferencias de edad. Contrariamente a lo que ocurre en otros países, el consumo de riesgo en el profesorado fue nulo (Reavley et al., 2011). Los resultados obtenidos mediante el test AUDIT al principio de este proyecto (2012), nos muestran que se produce una reducción del riesgo entre los alumnos de primero y quinto curso. El paso por la Facultad por tanto puede constituir una buena oportunidad para potenciar esta tendencia a la reducción de consumos de riesgo, mediante intervenciones de concienciación y sensibilización.

El patrón de consumo de los estudiantes de farmacia es opuesto al de los profesores de la misma facultad. Los alumnos tienen un consumo más esporádico (mayoritariamente consumen de 2 a 4 veces al mes) y consumen mayores cantidades de alcohol por ocasión (más de 3 bebidas), mientras que el profesorado consume entre 1 o 2 bebidas alcohólicas con una frecuencia superior a dos veces a la semana (43,2%). Este mismo patrón coincide con el de otros estudios (Reavley et al., 2011; Slutske, 2005).

Uno de los principales problemas de los estudiantes universitarios es el consumo en forma de Binge drinking (consumo compulsivo o en atracón) que ha sido ampliamente

descrito por varios autores (Ansari et al., 2013; Jim McCambridge et al., 2013). Entre un 34,2-40,6% de los alumnos de farmacia realizaron en algún momento del año previo a la encuesta un consumo de más de 6 bebidas alcohólicas en un día, coincidiendo con los datos poblacionales españoles (EDADES 2011). En España, se observa un descenso de este tipo de consumo con la edad, siendo la prevalencia de esta forma de consumo más elevada entre las edades de 20-24 años (EDADES 2011), coincidiendo con la etapa de formación universitaria. En algunos estudios europeos el porcentaje de consumidores excesivos (de 5 o más bebidas) se sitúa alrededor del 60-70% (Ansari et al., 2013; Dantzer, Wardle, Fuller, Pampalone y Steptoe, 2006). Los estudiantes beben en forma de atracón con mayor frecuencia que el profesorado igual que ocurre en otros países (Reavley et al., 2011). Sin embargo, comparado con el estudio realizado por Reavley y cols. (2011) donde se objetivó que el 21% del equipo docente bebía más de 6 consumiciones al mes o más, los de nuestra muestra refirieron no ingerir más de 6 bebidas con una frecuencia superior a la mensual.

Entre las principales limitaciones del estudio debemos destacar que los datos relacionados con el consumo de alcohol se obtienen a partir de datos declarados, que aunque son fiables en poblaciones clínicas, en población general podrían estar sesgadas, a pesar de haber respondido al test de forma anónima. Tampoco se recogieron algunos datos sociodemográficos que podrían actuar de factor de riesgo, ni tampoco aspectos de tipo sociocultural que podrían sesgar los resultados. Además se debe tener en cuenta los resultados de este estudio se han obtenido en una muestra de universitarios y que por tanto los datos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones no universitarias.

La elaboración del caso clínico sobre consumo de riesgo de alcohol tratado desde diferentes asignaturas del grado de farmacia, supone una estrategia de enseñanza con finalidad integradora. Para ello, se diseñó el caso clínico sobre consumo de riesgo de alcohol, a través de un personaje ficticio, Sam, que clínicamente fue validado por la Unidad de Conductas Adictivas ajustándose a casos reales. Posteriormente se coordinaron las asignaturas participantes. La patología de este personaje evoluciona a lo largo de los cinco cursos del Grado de Farmacia, y permite a los estudiantes, en cierto modo, seguir de cerca la vida del personaje. Para aumentar la concienciación de los alumnos y considerar que el consumo de riesgo de alcohol no está muy alejado de su entorno, se utiliza la evaluación del consumo de riesgo del propio estudiante.

Campañas preventivas en esta población diana pueden resultar muy beneficiosas dado el importante factor social y de normas por el cual se rige esta población (Wicki et al., 2010). Intervenir en la población universitaria de riesgo puede aportar importantes beneficios, no solamente en los resultados académicos de éstos dado que justamente son los alumnos menos motivados para tener un buen rendimiento académico (Ansari et al., 2013) sino para evitar conductas

de riesgo de tipo sexual y la accidentalidad. Puesto que las intervenciones breves (incluidas las virtuales) en esta población son efectivas (Bewick et al., 2013; Jim McCambridge et al., 2013; Pengpid et al., 2013; Seigers y Carey, 2011), es importante poder detectar el consumo de riesgo con precocidad con el fin de modificar los patrones de consumo en una población tan vulnerable a sus efectos. Sin ninguna duda, los nuevos desarrollos preventivos deben hacer uso extensivo de las nuevas formas de comunicación (J McCambridge, Bendtsen, Bendtsen y Nilsen, 2012).

Reconocimientos

Proyecto de innovación docente (2011PID-UB/19 y 2012PID/UB/157) Universitat de Barcelona.

Proyecto RD12/0028/0016, integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Conflicto de intereses

El Dr. Antoni Gual ha recibido subvención económica de Lundbeck, DyA Pharma y TEVA así como honorarios de parte de Lundbeck, DyA Pharma y Abbvie durante el estudio que no tienen relación con el trabajo presentado.

La Dra. Laia Miquel ha recibido honorarios de Lundbeck que no tienen relación con éste trabajo.

El resto de autores no presentan conflicto de intereses para el estudio.

Referencias

- Ansari, W. El, Stock, C., y Mills, C. (2013). Is Alcohol Consumption Associated with Poor Academic Achievement in University Students? *International Journal of Preventive Medicine*, 4, 1175–1188.
- Arrieta, K. (2009). Consumo patológico de alcohol entre los estudiantes de la Universidad de Cartagena. *Revista de Salud Pública*, 11, 878–886.
- Bani, R., Hameed, R., Szymanowski, S., Greenwood, P., Kribs-Zaleta, C., y Mubayi, A. (2013). Influence of environmental factors on college alcohol drinking patterns. *Mathematical Bioscience and Engineering*, 10, 1281–1300.
- Barlés Arizon, M. J., Escario, J. J. y Galbé Sánchez-Ventura, J. (2014). Predictors of driving under the influence of alcohol among Spanish adolescents. *Adicciones*, 26, 96–405.
- Barry, K. L. y Fleming, M.F. (1993). The Alcohol Use disorders Identification Test (AUDIT) and the SMAST-13: predictive validity in a rural primary care sample. *Alcohol and alcoholism*, 28, 33–42.
- Bewick, B. M., West, R. M., Barkham, M., Mulhern, B., Marlow, R., Traviss, G., y Hill, A. J. (2013). The effectiveness of a Web-based personalized feedback and social norms alcohol intervention on United Kingdom university students: randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 15, e137. doi:10.2196/jmir.2581.
- Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Parada, M., y Cadaveira, F. (2008). Factors associated with risky consumption and heavy episodic drinking among Spanish university students. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 69, 308–312.
- Contel Guillamón, M., Gual Solé, A., y Colom Farran, J. (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. *Adicciones*, 11, 337–347.
- Cortés, M., Giménez, J. A., Motos, P. y Cadaveira, S. (2014). The importance of expectations in the relationship between impulsivity and binge drinking among university students. *Adicciones*, 26, 134–145.
- Dantzer, C., Wardle, J., Fuller, R., Pampalona, S. Z., y Steptoe, A. (2006). International Study of Heavy Drinking: Attitudes and Sociodemographic Factors in University Students. *Journal of American College Health*, 55, 83–89. doi:10.3200/JACH.55.2.83-90.
- DeMartini, K. S., y Carey, K. B. (2012). Optimizing the Use of the AUDIT for Alcohol Screening in College Students. *Psychological Assessment*, 24, 954–963. doi:10.1037/a0028519.
- Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España (EDADES 2011) – 2012. (n.d.). <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf>.
- Fleming, M. F., Barry, K. L., y MacDonald, R. (1991). The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *The International Journal of the Addictions*, 26, 1173–1185. doi:10.3109/10826089109062153
- Giménez, R., Badia, J., Baldomà, L., Vázquez, I., Serra, D., Cambras, T., y Rodamilans, M. (2013). Incorporación de un caso clínico transversal en el grado de Farmacia. Valoración de la experiencia docente en la asignatura de Bioquímica. *FEM*, 16, 1–68.
- Hingson, R., Heeren, T., Winter, M., y Wechsler, H. (2005). Magnitude of alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18–24: changes from 1998 to 2001. *Annual Review of Public Health*, 26, 259–279. doi:10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144652.
- Karam, E., Kypri, K., y Salamoun, M. (2007). Alcohol use among college students: an international perspective. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 213–221. doi:10.1097/YCO.0b013e3280fa836c.
- Khadjesari, Z., Murray, E., Hewitt, C., Hartley, S. y Godfrey, C. (2011). Can stand-alone computer-based interventions reduce alcohol consumption? A systematic review. *Addiction*, 106, 267–282. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03214.x.
- McCambridge, J., Bendtsen, M., Karlsson, N., White, I. R., Nilsen, P., y Bendtsen, P. (2013). Alcohol assessment and feedback by email for university students: main findings from a randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 203, 334–340. doi:10.1192/bjp.bp.113.128660.

- McCambridge, J., Bendtsen, P., Bendtsen, M., y Nilsen, P. (2012). Alcohol email assessment and feedback study dismantling effectiveness for university students (AMADE-US-1): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *13*, 49.
- Montaño, M., Morales, A., Gómez, M., Maldonado, A., y Gantiva, C. (2011). Consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *Psicogente*, *14*, 27–35.
- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corral, M., Rodríguez-Holguín, S., Parada, M., Crego, A.,... Cadaveira, F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gaceta Sanitaria*, *24*, 372–377.
- Observatorio Español de la droga y las toxicomanías. (2011). *Informe*. Recuperado de <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>.
- Pengpid, S., Peltzer, K., van der Heever, H., y Skaal, L. (2013). Screening and brief interventions for hazardous and harmful alcohol use among university students in South Africa: results from a randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *10*, 2043–2057. doi:10.3390/ijerph10052043.
- Pérua de Torres, L. A., Fernández-García, J. A., Arias-Vega, R., Muriel-Palomino, M., Márquez-Rebollo, E., y Ruiz-Moral, R. (2005). Validación del cuestionario AUDIT para la identificación del consumo de riesgo y de los trastornos por el uso de alcohol en mujeres. *Atención Primaria*, *36*, 499-506. doi:10.1016/S0212-6567(05)70552-7.
- Reavley, N. J., Jorm, A. F., McCann, T. V., y Lubman, D. I. (2011). Alcohol consumption in tertiary education students. *BMC Public Health*, *11*, 545. doi:10.1186/1471-2458-11-545.
- Restrepo, L., Agudelo, A., Giraldo, M., y Sánchez, L. (2011). Factores de contexto asociados al consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *Revista CES Salud Pública*, *2*, 136–147.
- Rodamilans, M., Gómez-Catalán, J., Piqué, E., Llobet, J., Gual, A., Giménez, R.,... Campanera, J. (2012). Desarrollo de casos clínicos transversales: experiencia dinamizadora de la Unidad Docente de Toxicología de la Universidad de Barcelona. *Revista de Toxicología*, *29*, 141–146.
- Rubio Valladolid, G., Bermejo Vicedo, J., Caballero Sánchez-Serrano, M. C., y Santo-Domingo Carrasco, J. (1998). Validación de la prueba para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT) en atención primaria. *Revista Clínica Española*, *198*, 11–14.
- Sebena, R., Orosova, O., Mikolajczyk, R. T., y van Dijk, J. P. (2011). Selected sociodemographic factors and related differences in patterns of alcohol use among university students in Slovakia. *BMC Public Health*, *11*, 849. doi:10.1186/1471-2458-11-849.
- Seigers, D. K. L., y Carey, K. B. (2011). Screening and brief interventions for alcohol use in college health centers: a review. *Journal of American College Health*, *59*, 151–158. doi:10.1080/07448481.2010.502199.
- Slutske, W. S. (2005). Alcohol use disorders among US college students and their non-college-attending peers. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 321–327. doi:10.1016/S0084-3717(08)70186-7.
- Toumbourou, J., Stockwell, T., Neighbors, C., Marlatt, G., Sturge, J., y Rehm, J. (2007). Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use. *Lancet*, *369*, 1391-1401. doi:10.1016/S0140-6736(07)60369-9.
- Vinader-Caerols, C., Monleon, S. y Parra, A. (2014). Psychological and psychosocial effects of a high dose of alcohol in young men and women. *Adicciones*, *26*, 238-246.
- Wicki, M., Kuntsche, E., y Gmel, G. (2010). Drinking at European universities? A review of students' alcohol use. *Addictive Behaviors*, *35*, 913-924. doi:10.1016/j.addbeh.2010.06.015.
- Young, C. y de Klerk, V. (2008). Patterns of alcohol usage on a South African university campus: The findings of two annual drinking surveys. *The African Journal of Drug and Alcohol Studies*, *7*, 101–112.

La regulación publicitaria de los juegos de azar online en España. Una reflexión sobre la protección del menor

Online Gambling Advertising Regulations in Spain. A Study on the Protection of Minors

PILAR BUIL*, MARIA JOSÉ SOLÉ MORATILLA**, PABLO GARCÍA RUIZ***

*Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universitat Internacional de Catalunya, **Consell de l'Audiovisual de Catalunya, Barcelona, ***Departamento de Sociología, Universidad de Zaragoza

Resumen

Este trabajo estudia la actual regulación que existe en materia de publicidad de los juegos de azar online en España, con el fin de valorar si consigue una protección real al menor. En los últimos años, se ha producido un aumento en el consumo de juegos de azar online por parte de los menores. A través de la publicidad, las empresas proveedoras de juegos de azar incitan y motivan a esta actividad. Debido a que el menor de edad es un público que por sus características de inmadurez, credulidad y facilidad de persuasión resulta especialmente vulnerable frente a la publicidad, y debido al riesgo de adicción que contiene esta práctica, se debe procurar un marco regulatorio que proteja al menor. Los resultados de este estudio demuestran que si bien por voluntad de la ley se limita la posibilidad de participar de los menores en los juegos de azar online, la publicidad está influyendo en su valoración, normalizando esta práctica y haciéndola atractiva. Asimismo muestran que el marco jurídico actual presenta carencias que permiten concluir que existe una efectiva desprotección del menor.

Palabras clave: adicción, publicidad, menores, juegos de azar, regulación.

Abstract

This article examines the online gambling advertising regulations in Spain currently in effect to assess the actual protection of underage youth. In recent years, online gambling among youth has increased. Through advertising, online gambling companies incite and encourage an involvement that can be harmful for vulnerable audiences. Some studies have demonstrated that advertising influences youths' assessment of gambling by increasing its appeal. We demonstrate that the shortcomings of the legal framework in force results in effective vulnerability of minors. We claim that society should seek to implement a regulatory framework to protect children from the risk of developing an addiction.

Keywords: addiction, advertising, children, gambling, regulation.

Recibido: Diciembre 2014; Aceptado: Marzo 2015

Enviar correspondencia a:

Dra. Pilar Buil. Facultad de Ciencias de la Comunicación, Universitat Internacional de Catalunya. Immaculada 22, 08017 Barcelona.
E-mail: pbuil@uic.es

El juego de azar es un tipo de juego en el que la posibilidad de ganar o perder está condicionada por el azar, es decir, no depende exclusivamente de la habilidad del jugador. Su práctica está ampliamente extendida entre la población española. Durante 2014 se registraron en plataformas de juego online una media de 130.000 nuevos jugadores cada mes. En el cuarto trimestre de 2014 había 356.000 jugadores activos, un 20% más que el año anterior (Dirección General de Ordenación del Juego, 2014). Sin embargo, a pesar de la aceptación social que existe hacia los juegos de azar, se trata de una actividad de riesgo: de hecho, en algunos países, se considera un problema grave de salud pública (McMullan y Miller, 2009; Messerlian, Derevensky y Gupta, 2004). Según Carbonell (2014), aunque hay muchos tipos de juegos practicados por niños y adultos, sólo es potencialmente patológico el que implica apuestas y en el que, por tanto, existe la posibilidad de ganar o perder dinero. El DSM-5 ha contemplado el juego patológico como una adicción conductual no relacionada con el consumo de sustancias (*non substance-related disorders*) dejando de encontrarse en el apartado de trastornos de ámbito impulsivo-compulsivo, como aparecía en las ediciones anteriores del manual (APA, 2013). En este sentido, el hecho de que el juego de azar se haya convertido en una forma más de entretenimiento entre los menores y se encuentre entre las actividades más populares en este grupo, como practicar deporte, escuchar música y ver películas (Wiebe y Falkowsky-Ham, 2003), constituye una realidad inquietante (Messerlian et al., 2004), ya que los adolescentes son más vulnerables a las consecuencias negativas de los juegos de azar que los adultos (Volberg, Gupta, Griffiths, Olason y Delfabbro, 2010).

En estos momentos, no existen estudios realizados en España sobre la prevalencia del juego patológico a nivel nacional, únicamente se dispone de estudios parciales realizados en diferentes Comunidades Autónomas y en países de nuestro entorno que sirven de referencia (Becoña, 2004; Carbonell, Montiel y Salom, 2013; Griffiths, 2009). Diversos trabajos muestran que la adicción al juego de azar se desarrolla tempranamente (Arbinaga, 2000; Becoña y Gestal, 1996; Derevensky y Gupta, 2007) y que las cifras de prevalencia en adolescentes son particularmente altas (Petry, 2006). En algunos países se encuentran índices más elevados de juego patológico en menores que en adultos (Granero et al., 2014; Wiebe y Falkowsky-Ham, 2003). Además, algunos estudios no tienen todavía en cuenta las actuales tasas de juego online, que tiene un mayor potencial de aumentar los índices de prevalencia de problemas con el juego debido a que combina la doble amenaza de alta velocidad y un cómodo acceso a la tecnología (Derevensky y Gupta, 2007).

Entre las características que explican que los juegos online tengan gran aceptación, destaca la mayor accesibilidad que ofrece Internet. La familiaridad con la que los menores se mueven en Internet hace que sean más propensos a

jugar tanto entre semana como el fin de semana. Además, las apuestas en Internet son algo privado que se puede hacer desde cualquier lugar. Por otra parte, a diferencia de los juegos tradicionales, los juegos de azar online suelen ofrecer premios extra de bienvenida y disponen de una gran variedad de promociones puntuales. A su vez, los jugadores manifiestan una buena experiencia de juego y una mayor comodidad física (Wood y Williams, 2011).

Desde una perspectiva psicológica, Internet proporciona una realidad alterna y permite la sensación de inmersión y de anonimato que para muchos adolescentes es psicológicamente gratificante (Griffiths, 2002). El juego puede convertirse así en una forma en la que los menores pueden manejar la presión durante la adolescencia y desconectar del mundo exterior (Millán, 2006). De hecho, algunos trabajos demuestran la relación que existe entre la regulación emocional y las conductas impulsivas de juego patológico (Estévez, Herrero, Sarabia y Jáuregui, 2014).

Los motivos que hacen que el juego de azar online resulte tan atractivo para los menores son, sobre todo, la posibilidad de ganar, el ejemplo de los padres, la emoción y la competición (Fröberg, 2006). Los menores buscan gratificación y satisfacción inmediata, sin mediar el esfuerzo ni las frustraciones.

Aunque en el ordenamiento jurídico español se prohíbe que los menores jueguen, hay constancia de que este grupo de población lo hace (Becoña, Míguez y Vázquez, 2001; Derevensky, Gupta y Winters, 2003; Granero et al., 2014;). Los resultados muestran que los adolescentes participan en juegos de azar en Internet y, por lo tanto, hay más adolescentes con problemas potenciales relacionados con la práctica de esta actividad (Arbinaga, 2000; Muñoz-Molina, 2008). De hecho, se ha comprobado que existe una relación significativa entre aquellos jóvenes que juegan en Internet y el desarrollo de problemas con el juego (Carbonell et al., 2013; Secades, Fernández-Hermida, Duch, Skärstrand, Becoña y Talic, 2014).

A través de la publicidad se fomenta la participación en juegos de azar (Felsher, Derevensky y Gupta, 2004). En España la inversión realizada por las empresas de juego online en publicidad y marketing a lo largo de 2013, fue de 140 millones de euros (Asociación Española del Juego Digital, 2014). Los anuncios tratan de influir en las actitudes e informan acerca de las posibilidades de jugar, de modo que aumentan directamente la disponibilidad de los juegos de azar (Sklar y Derevensky, 2010). En este sentido, la publicidad —en la medida en que incita a iniciarse en el juego— puede constituir un riesgo notable para los menores que reciben el impacto de estos mensajes comerciales y disponen de fácil acceso a las plataformas de juego online. Por eso, de la misma manera que en la publicidad de bebidas alcohólicas existen unas restricciones con el fin de proteger la salud de las personas (Azurmendi, 2001), se debe velar por esta protección en la publicidad de los juegos de azar.

En España, la publicidad de los juegos de azar está regulada en el artículo 7 de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de Regulación del Juego pero, ¿es efectiva en la protección al menor? Con el fin de responder a esta cuestión este trabajo estudia la legislación española que existe en materia de publicidad de los juegos de azar online en relación al menor. El hecho de que el uso de los juegos de azar online sea una actividad que vaya en aumento entre los menores y que a través de la publicidad se anime a su práctica, hace necesario el estudio del actual marco jurídico español para conocer si realmente protege al menor. Para lograr este objetivo, se realiza una revisión interdisciplinar de la literatura específica relacionada con los juegos de azar y la práctica de esta actividad por parte de los menores. Asimismo, se utilizan los informes anuales sobre el juego en España y los estudios especializados más recientes sobre el crecimiento de la industria del juego en Internet y los costes sociales asociados. En esta revisión, se observa que son escasos los informes y estudios disponibles que aporten datos válidos y fiables. Se comprende esta escasez si se considera que la actividad online de los juegos de azar es relativamente reciente y, sobre todo, si se tiene en cuenta que la ley prohíbe la práctica del juego a los menores de 18 años, por lo que queda descartada la indagación directa a los usuarios que no hayan alcanzado esa edad.

El impacto de la publicidad de los juegos de azar en los menores

La publicidad de los juegos de azar es uno de los factores que interactúa junto con otros en el desarrollo del juego como problema (Binde, 2007). Al mismo tiempo, no existe unanimidad sobre si el mensaje publicitario tiene un impacto manifiesto para los jugadores con problemas que hace que se desencadene el juego excesivo, o bien si es sólo uno de los muchos posibles factores ambientales que pueden interactuar con una gran cantidad de características relacionadas con la conducta de juego (Binde, 2009).

En general, la publicidad sirve principalmente para mantener y reforzar hábitos de juegos establecidos, creencias y conductas (Planzer y Wardle, 2011); parece funcionar como un disparador y un impedimento para detener a algunos jugadores desordenados (Derevensky, Sklar, Gupta y Messerlian, 2010; Felsher, Derevensky y Gupta, 2004). La idea de “un espíritu ganador” se extiende en los anuncios de juegos de azar a través de palabras, signos, mitos y símbolos que rodean el mundo de los juegos de azar (McMullan y Miller, 2009). Los juegos de azar se reflejan en la publicidad como una forma de entretenimiento, como algo que se puede hacer con los amigos en lugar de ser algo con lo cual se puede ganar o perder dinero (Domínguez, 2007).

La publicidad de juegos de azar también puede ser recordada por los menores y existe la preocupación de que algunos mensajes publicitarios se dirijan a ellos de forma

intencionada. De hecho existen estudios que han comprobado cómo la publicidad de los juegos de azar apela directamente a los menores (Sklar y Derevensky, 2010). En cualquier caso, incluso si los mensajes no se dirigen a ellos intencionadamente, el juego puede ser percibido como una actividad adulta sofisticada por aquellos cuyas aspiraciones son trascender a esta edad adulta (Delfabbro, Lahn y Grabosky, 2005).

El contenido y el tono de los anuncios intentan conectar al usuario con un estilo de vida que busca la diversión, atajos para alcanzar el éxito y soluciones para superar los miedos del futuro. La práctica de los juegos de azar se muestra en la publicidad como una forma normal y agradable de entretenimiento. En este sentido, no se observan referencias a las escasas posibilidades reales de ganar o a las pérdidas potenciales (McMullan y Kervin, 2012). El único obstáculo que tienen los menores para participar en este tipo de ocio, es la restricción de edad que existe.

Dentro de la estrategia publicitaria, las empresas de juego utilizan el patrocinio deportivo para llegar a grandes audiencias (Binde, 2009; Chico y Ruiz, 2013). Además a través del patrocinio se asocia la actividad del juego con una práctica saludable: el deporte, de modo que se consigue una mayor normalización de los juegos de azar y se refuerza la noción de que el juego es una forma aceptable de entretenimiento (Lamont, Hing y Gainsbury, 2011). En resumen la exposición que las empresas de juegos de azar obtienen a través del patrocinio deportivo, representa un riesgo directo para los jóvenes en una edad de desarrollo que los hace susceptibles a las influencias. Este riesgo es mayor en los varones jóvenes (Monaghan, Derevensky y Sklar, 2008). Por lo tanto, a través del patrocinio deportivo, las casas de apuestas promueven un comportamiento potencialmente peligroso, que puede intensificar el problema de salud pública derivado de la práctica de los juegos de azar (Lamont et al., 2011).

La regulación de la publicidad de los juegos de azar referente a los menores en el marco jurídico español

En España, la publicidad de los juegos de azar está regulada en el art. 7 de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de Regulación del Juego (LRJ). En ese artículo se recogen los principios generales aplicables a la publicidad, patrocinio y promoción de las actividades de juego que deben ser objeto de desarrollo reglamentario. La publicidad de los juegos de azar online se regula sobre la base de los principios inspiradores de esta Ley que, como establece el Preámbulo, son los que se encuentran al amparo de las competencias del Estado previstas en el art. 149 de la Constitución, en especial en lo que se refiere a la protección de los menores. Además, el art. 6.2 de la LRJ establece prohibiciones objetivas de la actividad del juego para determinadas personas entre las que se encuentran los menores y otras personas vulnerables, a los

cuales los operadores deben informar de la prohibición de participar. Esta protección se concreta en el art. 26 del Real Decreto 1613/2011, en el que se enumeran las distintas obligaciones de los operadores con respecto a la identificación y verificación de datos de los participantes.

Tabla 1
Regulación de la publicidad de los juegos de azar

Ley 13/2011 de Regulación del Juego (LRJ)	<p>Art. 6.2. Prohibición del juego para los menores, a quienes los operadores deben informar de esta prohibición.</p> <hr/> <p>Art. 7. Necesidad de autorización expresa para hacer publicidad. Obligación de informar sobre los requisitos esenciales para jugar.</p> <p>Se deberán concretar mediante reglamento las condiciones para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enviar publicidad por correo electrónico, - el patrocinio, - la inserción de carteles publicitarios, - los concursos televisivos <p>Este reglamento aún no ha sido desarrollado.</p>
Real Decreto 1613/2011	Art. 26. Obligaciones de los operadores sobre identificación y verificación de datos de los participantes.
Código de conducta sobre comunicaciones comerciales (Autorregulación)	<p>Normas éticas basadas en principios de lealtad, veracidad y responsabilidad social.</p> <p>Principios de juego responsable en comunicaciones y autopromociones.</p> <p>Emisión televisiva fuera del horario infantil.</p>

En la Tabla 1 se sintetiza la normativa que regula la publicidad del juego en España en la actualidad. El art. 7 de la LRJ, establece que los operadores de juego, las agencias de publicidad y los medios de comunicación que deseen participar en la actividad publicitaria del juego online, deberán contar con una autorización expresa, contenida en el título habilitante expedido por la Dirección General de Ordenación del Juego. La LRJ también dispone (art. 7.2) el desarrollo reglamentario de las condiciones para la comunicación comercial, en particular: el envío de comunicaciones publicitarias por correo electrónico, la inclusión de anuncios, el patrocinio, la inserción de carteles publicitarios de actividades de juego, los concursos televisivos y las obligaciones de información sobre los requisitos esenciales del juego, entre otros. Este desarrollo reglamentario, que es esencial para configurar el marco jurídico de la publicidad de los juegos online, aún no ha sido desarrollado.

La misma Ley configura un régimen de responsabilidad específico sobre el juego online en el que se hacen partícipes no solamente al operador de juego en cuestión, sino también a otros agentes como son los medios de comunicación, las agencias de publicidad o los proveedores de acceso a Internet, entre otros. La razón de esta medida es que en las actividades de juego online el operador puede residir

fuera de España, por lo que la única forma de controlar que disponga de las habilitaciones previas, es a través de los anunciantes o de los medios de comunicación españoles en que inserte sus mensajes publicitarios.

La LRJ prevé la posibilidad de que la Dirección General de Ordenación del Juego firme acuerdos de corregulación, en particular en lo referido a la publicidad. En 2012, la Dirección General de Ordenación del Juego y la Subdirección General de Contenidos de la Sociedad de la Información y la Asociación para la Autorregulación de la Comunicación Comercial (Autocontrol)¹ firmaron un acuerdo para el establecimiento de un código de conducta, denominado “Código de conducta sobre comunicaciones comerciales de las actividades de juego” (Autocontrol, 2012), con la finalidad de proteger a los consumidores de la publicidad del juego, en especial a los menores de edad y a los otros grupos vulnerables. Este Código es de aplicación a toda publicidad, promoción, patrocinio y cualquier otra forma de comunicación comercial, difundida en España, de cualquier modalidad de actividad de juego regulada en la Ley de Regulación del Juego, incluida la promoción corporativa, de marca y de eventos, realizada por las empresas o entidades adheridas al mismo.

En virtud de este convenio, las empresas adheridas al Código podrán llevar para su examen previo, a través del sistema de consulta previo o *copy advice*, confidencial y vinculante, la publicidad de los operadores de juego. Cuando el mensaje publicitario cuente con un informe de consulta previo positivo emitido por Autocontrol, se entenderá que se actuó de buena fe. El pasado año se presentaron 529 consultas. De ellas, se aconsejaron cambios a 69 para evitar potenciales infracciones y sólo 8 fueron consideradas como desaconsejables (Asociación Española del Juego Digital, 2014).

El Código establece unas normas éticas basadas en los principios de legalidad, de lealtad, de identificación, de veracidad y de responsabilidad social, entre otros. Además, en las comunicaciones comerciales y las autopromociones, establece unos principios de juego responsable que deberán respetarse, como la prohibición de publicidad que incite a la práctica adictiva o de publicidad que sugiera que el juego es una vía de escape y que puede ser una solución a problemas financieros.

En relación a la protección de los menores, no se permiten comunicaciones comerciales o autopromociones que sugieran que los menores pueden jugar o realizar apuestas, utilicen o incluyan menores, inciten directa o indirectamente a los menores a la práctica del juego, o exploten la especial relación de confianza que depositan en sus padres,

1 En 1995, los principales anunciantes, agencias y medios de comunicación españoles constituyeron esta asociación sin ánimo de lucro para velar por una buena publicidad: veraz, legal, honesta y leal.

profesores u otras personas; además, no se emplearán elementos visuales, sonoros, verbales o escritos que se dirijan a los menores, y en su caso, contendrán una advertencia sobre el uso de ficciones en los mensajes publicitarios; no se presentará la práctica del juego como una señal de madurez o de paso a la edad adulta, ni como un regalo que un niño puede dar o recibir.

En relación con el horario de emisión de las comunicaciones comerciales y autopromociones de la actividad de juego, se indica que no deben emitirse en franjas de programación infantil, en conformidad con el Código de Autorregulación sobre Contenidos Televisivos e Infancia. En consecuencia, se establece que únicamente podrán emitirse en la franja de 22:00 a 6:00 la publicidad y las autopromociones de las actividades de juego de ruleta, punto y banca, *blackjack*, póquer y todas aquellas apuestas de contrapartida deportivas, a excepción de lo dispuesto para la emisión de acontecimientos en directo. Esta excepción, lamentablemente, contradice toda la normativa de protección de menores.

En relación con la publicidad televisiva del patrocinio, se indica que se respetarán las condiciones establecidas en la Ley General de la Comunicación Audiovisual (Ley 7/2010, de 31 de marzo) y en el art. 12.e, Real Decreto 1624/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley General de la Comunicación Audiovisual.

La vigilancia administrativa y la competencia sancionadora la tienen, según esta normativa, las autoridades audiovisuales que deben velar por el cumplimiento de los códigos. Para el seguimiento de los acuerdos de corregulación se aprueba establecer una Comisión Mixta, presidida por un representante de la Dirección General de Ordenación del Juego, ante la que el sistema de autorregulación rendirá cuentas periódicamente de su actividad. La competencia para instruir los procedimientos y sancionar a los prestadores de servicios de comunicación audiovisual corresponde a la Dirección General de Ordenación del Juego, aplicándose en estos casos el régimen sancionador previsto en la Ley General de la Comunicación Audiovisual. En el año 2013, hubo 16 casos de resolución extrajudicial de reclamaciones por publicidad de actividades de juego, que Autocontrol tramitó a instancias de la Asociación Española de Usuarios de la Comunicación (Asociación Española del Juego Digital, 2014).

Discusión

El objetivo de investigación era analizar la legislación actual sobre la publicidad de los juegos de azar, para evaluar en qué medida protege efectivamente a los menores de los riesgos asociados a la exposición publicitaria que promueve la práctica de los juegos de azar en línea.

En primer lugar, se puede afirmar que la publicidad de los juegos de azar constituye un factor de riesgo para los menores. Se trata de una variable que influye en la adicción

al juego. Aunque tiene un impacto menor que otros factores –de hecho, el único factor relacionado con el desarrollo de problemas con el juego en los adolescentes, que la comunidad científica reconoce de forma unánime, es la carencia de un vínculo parental fuerte–, sus mensajes influyen en el comportamiento y en las percepciones de los menores. En los últimos años, las casas de apuestas han aumentado notablemente su actividad publicitaria. De hecho, la mayoría de los jóvenes manifiesta haber recibido anuncios de juegos de azar y muy pocos reconocen haber visto contenidos que hablen de responsabilidad en su ejercicio.

En segundo lugar, se ha constatado que el marco jurídico español reconoce la influencia de la publicidad del juego de azar en los menores. En concreto, la actividad publicitaria de los juegos de azar, que se encuentra regulada en la Ley 13/2011 de Regulación del Juego, se refiere directamente a la necesidad de protección del menor. Con el fin de proteger al menor y a otras personas vulnerables se ha aprobado un Código de Autorregulación: el Código de Conducta sobre comunicaciones comerciales de las actividades de juego. Este código prohíbe que los mensajes publicitarios puedan dirigirse a los menores de edad. En este estudio hemos mostrado que este Código tiene importantes carencias a la hora de cumplir con la función de proteger el bien jurídico que representa el menor. En concreto, se ha comprobado que no existe la obligación legal de informar a través de la publicidad de los posibles riesgos derivados de la práctica de los juegos de azar, porque si bien en el principio 6.2 del código, se establece la obligación de incluir un mensaje de responsabilidad social o lucha contra la adicción, no se han abordado las directrices para llevar a cabo esta obligación. Asimismo, en relación con los mensajes de información y advertencia establecidos en el artículo 8 de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de Regulación del Juego sobre protección de los consumidores y políticas de juego responsable, tampoco se han establecido unas normas únicas para todos los operadores. Además el hecho de que sea la industria del juego quien haya fijado estas reglas, genera dudas sobre su efectividad, ya que los intereses económicos pueden entorpecer el objetivo de proteger a las personas.

Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que, al tratarse de un código, las empresas no tienen obligación de adherirse a él, de modo que muchas quedan fuera del sistema de control. En ese sentido, en relación con el nivel de incumplimiento, aunque en el código no está permitido hacer publicidad de bingo en horario de especial protección al menor, en la práctica se está realizando. El código actual de publicidad del juego no está teniendo eficacia suficiente.

En tercer lugar, se ha constatado que las empresas de juegos de azar están recurriendo en su estrategia publicitaria al patrocinio deportivo y que esta actividad publicitaria contradice la legislación de protección del menor. Así, se ha comprobado que el Código permite el patrocinio de equipos deportivos por parte de casas de apuestas así como su

publicidad en las prendas de los jugadores. Esto hace que la marca aparezca, entre otros momentos, durante la retransmisión de los partidos o las ruedas de prensa posteriores a estos eventos así como en los cortes de estas emisiones y ruedas de prensa de deportistas que se emiten también en los espacios de los telediarios dedicados a los deportes, lo cual está específicamente prohibido por la ley en programas informativos (art. 13 y 16 del R.D. 1624/2011). Además, se puede afirmar que este tipo de publicidad resulta especialmente dañina para los menores, pues refuerza la noción de que es una práctica de entretenimiento aceptable y sana (Lamont et al., 2011), mientras pasa por alto que puede generar efectos nocivos, especialmente entre los jóvenes que se encuentran en una etapa de desarrollo y construcción de su identidad personal.

En definitiva, en este trabajo se pone de manifiesto que la publicidad de los juegos de azar en línea puede incrementar el riesgo de práctica en los menores. Aunque está prohibido que los menores participen en juegos de azar, hay constancia de que juegan. El código de autorregulación no constituye un recurso suficiente para proteger de forma efectiva a los menores y a las personas vulnerables. Por ello, se considera necesario desarrollar un reglamento que cubra los vacíos normativos y constituya una protección eficaz de los menores frente a la publicidad de los juegos de azar. De ese modo, se espera que las conclusiones de este trabajo contribuyan a que una actividad que está generando un problema de salud pública tenga un impacto negativo cada vez menor en los menores.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses alguno que declarar.

Referencias

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Arbinaga, F. (2000). Estudio descriptivo sobre el juego patológico en estudiantes: características sociodemográficas, consumo de drogas y depresión. *Adicciones*, 12, 493-505.
- Asociación Española del Juego Digital. (2014). Informe anual del juego online en España. Recuperado de: <http://www.jdigital.es/emailing/2014/docs/2014-Informe-Anual-Jdigital.pdf>
- Autocontrol. (2012). Código de conducta sobre comunicaciones comerciales de las actividades de juego. Recuperado de: http://www.autocontrol.es/pdfs/pdfs_codigos/cod_actividad_juego2013.pdf
- Azurmendi, A. (2001). *El derecho de la comunicación*. Barcelona: Bosch.
- Becoña, E. y Gestal C. (1996). El juego patológico en niños del 2º ciclo de E.G.B. *Psicothema*, 8, 13-23.
- Becoña, E., Míguez, M. C. y Vázquez, F.L. (2001). El juego problema en los estudiantes de Enseñanza Secundaria. *Psicothema*, 13, 551-556.
- Becoña, E. (2004). El juego patológico: prevalencia en España. *Salud y Drogas*, 4, 9-34.
- Binde, P. (2007). Selling dreams—causing nightmares? On gambling advertising and problem gambling. *Journal of Gambling Issues*, 20, 167-192. doi:10.4309/jgi.2007.20.5
- Binde, P. (2009). Exploring the impact of gambling advertising: An interview study of problem gamblers. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 7, 541-554. doi:10.1007/s11469-008-9186-9
- Carbonell, X. (2014). La adicción a los videojuegos en el DSM-5. *Adicciones*, 26, 91-95.
- Carbonell, X., Montiel, I. y Salom, M. (2013). Jóvenes, nuevas tecnologías y juego de azar. En X. Carbonell e I. Montiel (Eds.), *El juego de azar online en los nativos digitales* (pp. 17-38). Valencia: Tirant Humanidades.
- Chico, P. y Ruiz, M. (2013). Empresas de juego y el patrocinio de actividades con especial referencia a los incentivos fiscales. En A. Palomar y R. Baena (Eds.), *En torno al Juego de Azar* (pp. 409-459). Pamplona: Thomson Reuters-Aranzadi.
- Delfabbro, P., Lahn, J. y Grabosky, P. (2005). Further evidence concerning the prevalence of adolescent gambling and problem gambling in Australia: A study of the ACT. *International Gambling Studies*, 5, 209-228. doi: 10.1080/14459790500303469
- Derevensky, J. L., Gupta, R. y Winters, K. (2003). Prevalence rates of youth gambling problems: Are the current rates inflated? *Journal of Gambling Studies*, 19, 405-425. doi: 10.1023/A:1026379910094
- Derevensky, J. L. y Gupta, R. (2007). Internet gambling amongst adolescents: A growing concern. *International Journal of Mental & Health Addiction*, 5, 93-101. doi:10.1007/s11469-007-9057-9
- Derevensky, J. L., Sklar, A. Gupta, R. y Messerlian, C. (2010). An empirical study examining the impact of gambling advertisements on adolescent gambling attitudes and behaviours. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 8, 21-34. doi:10.1007/s11469-009-9211-7
- Dirección General de Ordenación del Juego. (2014). Informe Análisis Global del Mercado Nacional del Juego Online. Octubre-Diciembre 2014. Recuperado de: <http://www.dgojuego.minhap.gob.es/es/art-cuartotrimestre-2014>
- Dirección General de Ordenación del Juego. (2013). Informe Observatorio de la protección al jugador online. Informe de resultados: Noviembre 2013. Recuperado de: <http://www.ordenacionjuego.es/es/estudios-informes#observatorio>
- Domínguez, A. M. (2007). *Guía Clínica: Actuar en el juego patológico*. Dirección General para las Drogodependencias y Adicciones. Sevilla: Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía.

- Estévez Gutiérrez, A., Herrero Fernández, D., Sarabia González, P. y Jáuregui Bilbao, P. (2014). El papel mediador de la regulación emocional entre el juego patológico, uso abusivo de Internet y videojuegos y la sintomatología disfuncional en jóvenes y adolescentes. *Adicciones*, 26, 282-290.
- Felsher, J., R. Derevensky, J. L. y Gupta, R. (2004). Lottery playing amongst youth: Implications for prevention and social policy. *Journal of Gambling Studies*, 20, 127-154. doi:10.1023/B:JOGS.0000022306.72513.7c
- Fröberg, F. (2006). *Gambling among young people, a knowledge review*. Estocolmo: Swedish National Institute of Public Health.
- Granero, R. Penelo, E., Stinchfield, R., Fernández-Aranda, F., Savidou, L. G., Fröberg, F., ... Jiménez, S. (2014). Is pathological gambling moderated by age? *Journal of Gambling Studies*, 30, 475-492. doi:10.1007/s10899-013-9369-6
- Griffiths, M. (2002). *Gambling and gaming addictions in adolescence*. Londres: Blackwell.
- Griffiths, M. D. (2009). Problem gambling in Europe: an Overview. International Gaming Research Unit. Nottingham Trent University. Recuperado de: <http://www.nsgamingfoundation.org/uploads/Problem%20Gambling%20in%20Europe.pdf>
- Lamont, M., Hing, N. y Gainsbury, S. (2011). Gambling on sport sponsorship: A conceptual framework for research and regulatory review. *Sport Management Review*, 14, 247-257. doi:10.1016/j.smr.2011.04.004
- McMullan, J.L. y Miller, D. (2009). Wins, winning and winners: The commercial advertising of lottery gambling, *Journal of Gambling Studies*, 25, 273-295. doi:10.1007/s10899-009-9120-5
- McMullan, J.L. y Kervin, M. (2012). Selling Internet gambling: Advertising, newmedia and the content of poker promotion. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 10, 622-645. doi:10.1007/s11469-011-9336-3
- Messerlian, C., Derevensky, J. y Gupta, R. (2004). A public health perspective for youth gambling. *International Gambling Studies*, 4, 147-160. doi:10.1080/14459790412331296974
- Millán, T. (2006). La digitalización de la realidad en las nuevas generaciones del siglo XXI. *Comunicar*, 26, 171-175.
- Monaghan, S., Derevensky, J. y Sklar, A. (2008). Impact of gambling advertisements and marketing on children and adolescents: policy recommendations to minimize harm. *Journal of Gambling Issues*, 22, 252-274. doi:10.4309/jgi.2008.22.7
- Muñoz-Molina, Y. (2008). Meta-análisis sobre juego patológico (1997-2007). *Revista de Salud Pública*, 10, 150-159.
- Petry, N.M. (2006). Internet gambling: An emerging concern in family practice medicine? *Family Practice*, 23, 421-426. doi:10.1093/fampra/cm1005
- Planzer, S. y Wardle, H. (2011). *The comparative effectiveness of regulatory approaches and the Impact of advertising on propensity for problem gambling*. Londres: Responsible Gambling Fund.
- Secades Villa, R., Calafat, A., Fernández-Hermida, J.R., Duch, M., Skärstrand, E., Becoña, E. y Talic, S. (2014). Duration of Internet use and adverse psychosocial effects among European adolescents. *Adicciones*, 26, 247-253.
- Sklar, A. y Derevensky J.L. (2010). Way to play: Analyzing ads for their appeal to underage youth. *Canadian Journal of Communication*, 35, 533-554.
- Volberg, R., Gupta, R., Griffiths, M. D., Olason, D. y Delfabbro, P. (2010). An international perspective on youth gambling prevalence studies. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 22, 3-38. doi: 10.1515/IJAMH.2010.22.1.3
- Wiebe, J. y Falkowsky-Ham, A. (2003). *Understanding the audience: The key to preventing youth gambling problems*. Toronto: Ontario Gambling Council.
- Wood, R. T. y Williams, R. J. (2011). A comparative profile of the Internet gambler: Demographic characteristics, game-play patterns, and problem gambling status. *New Media & Society*, 13, 1123-1141. doi: 10.1177/1461444810397650

Policonsumo de drogas y su relación con el contexto familiar y social en jóvenes universitarios

Polydrug use and its relationship with the familiar and social context amongst young college students

OLGA HERNÁNDEZ-SERRANO*, SÍLVIA FONT-MAYOLAS**, MARIA EUGÈNIA GRAS**

*Escola Universitària de la Salut i l'Esport. Universitat de Girona, Girona

**Instituto de Investigación sobre Calidad de Vida. Universitat de Girona, Girona

Resumen

El policonsumo de drogas es cada vez más prevalente entre los jóvenes españoles. El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías establece tres tipologías de policonsumo: Patrón A (consumidores de alcohol y tabaco), Patrón B (consumidores de cannabis junto con alcohol y/o tabaco) y Patrón C (consumidores de cannabis junto con alcohol y tabaco y al menos otra droga ilegal). Los objetivos son: 1) estudiar la frecuencia de consumo de drogas en una muestra de jóvenes universitarios españoles del ámbito de la salud y el deporte según el sexo; 2) describir los patrones de policonsumo; 3) estudiar la relación entre el policonsumo de los participantes y el policonsumo de las personas de su entorno próximo (padres, hermanos, pareja y mejor amigo). La muestra consta de 480 universitarios (43.7% chicas) entre 18 y 36 años. Se administró un autoinforme para evaluar el policonsumo de los participantes y de sus referentes más próximos. Un 46% de los participantes eran consumidores de dos o más sustancias, de los cuales un 29.4% correspondían al Patrón A, un 50.7% al Patrón B, un 16.7% al Patrón C y un 3.2% a otros patrones de policonsumo (alcohol + cocaína; alcohol + cocaína + tabaco; alcohol + inhalantes; anfetaminas + alucinógenos + Spice). Se observa una elevada concordancia entre el policonsumo de los participantes y el de sus referentes próximos, de modo que si el referente es policonsumidor es más probable que el participante también lo sea. El policonsumo de drogas en el entorno próximo de los jóvenes deviene uno de los elementos clave a tener en cuenta en futuras campañas preventivas.

Palabras clave: policonsumo de drogas, factores contextuales, estudiantes universitarios.

Abstract

The prevalence of polydrug use continues to grow among Spanish college students. The European Observatory for Drugs and Addictions establishes three different types of polydrug use: Pattern A (consumers of alcohol and tobacco), Pattern B (consumers of cannabis plus alcohol and/or tobacco) and Pattern C (consumers of cannabis plus alcohol plus tobacco plus at least one other kind of illegal drug). The objectives are: 1) to study the frequency of substance consumption among a sample of young Spanish undergraduates studying health and sports science according to their sex; 2) to describe the patterns of polydrug use; 3) to study the relationship between the polydrug use of the participants and polydrug use within their closest environment (parents, sisters or brothers, best friend and partner). The sample was composed of 480 Spanish undergraduates (43.7% females) aged 18 to 36. The level of drug consumption of students and their closest reference persons was evaluated by means of a self-report measure. A total of 46% of the participants reported consumption of two or more substances; among them 29.4% corresponded to Pattern A, 50.7% to Pattern B and 16.7% to Pattern C, while 3.2% corresponded to other multiple consumption patterns (alcohol + cocaine; alcohol + cocaine + tobacco; alcohol + inhalants; amphetamines + hallucinogens + Spice). An important correlation was observed concerning polydrug use between participants and their closest reference persons: the more the reference person is a multiple consumer, the more the participant tends to consume. Polydrug use within the closest environment emerges as one of the key elements to be taken into account in further prevention programs.

Keywords: polydrug use, contextual factors, college students.

Recibido: Septiembre 2014; Aceptado: Febrero 2015

Enviar correspondencia a:

Dra. Olga Hernández Serrano. Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES). Universitat de Girona (UdG). Departament de Fisioteràpia. Campus de Salt. Carrer Francesc Macià, 65 – 17190. Salt (Girona). España. E-mail: olga.hernandez@cadscrits.udg.edu/ ohernandez@euses.cat

Según el European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA, 2011) el policonsumo se ha convertido en una de las pautas dominantes del consumo de sustancias en Europa. Desde este observatorio las principales tipologías de policonsumo en población adolescente se clasifican en el Patrón A (consumidores de alcohol y tabaco), el Patrón B (consumidores de cannabis junto con alcohol y/o tabaco) y el Patrón C (consumidores de cannabis junto con alcohol y tabaco y al menos otra droga ilegal). Entre los jóvenes adultos de 15 a 34 años, las sustancias más extendidas son alcohol y tabaco, seguido de cannabis en todos los países europeos. A pesar de que el EMCDDA (2009a) no establece tipologías concretas de policonsumo centradas en población joven, se halla relación entre el consumo frecuente o abusivo de alcohol y una alta probabilidad de consumir cannabis o cocaína en comparación con la población general. A su vez, muchos de los consumidores de cocaína son también consumidores de cannabis. Sin embargo, la mayoría de consumidores de cannabis no son consumidores de drogas ilícitas.

Según el Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT, 2011), al igual que en Europa, las sustancias de mayor consumo en población de 15 a 64 años son alcohol, tabaco y cannabis. Durante el último año, el 49.3% de los consumidores de sustancias psicoactivas admite consumir dos o más drogas. Entre los consumidores de dos sustancias, alcohol y tabaco son las drogas de mayor consumo. Entre los consumidores de tres sustancias, alcohol, tabaco y cannabis son las más extendidas. Sin embargo, los policonsumidores de cuatro o más sustancias toman en mayor medida alcohol, tabaco, cannabis, cocaína en polvo y éxtasis/drogas de diseño (OEDT, 2011). En este sentido, y específicamente en población universitaria, determinados estudios han explorado si el uso de una sustancia incrementa la probabilidad de consumir otras drogas encontrando una asociación positiva en función del tipo de sustancia. Así pues, se halla relación entre el consumo en alguna ocasión de éxtasis y el consumo de marihuana, siendo más probable el uso de otras sustancias como cocaína, heroína, LSD e inhalantes entre aquellos consumidores de éxtasis que de marihuana (Wish, Fitzelle, O'Grady, Hsu y Arria, 2006). Otros trabajos encuentran una fuerte asociación entre el consumo de tabaco y el consumo de cannabis: nueve de cada diez jóvenes que nunca habían fumado y sólo 1.5 de cada diez fumadores tampoco habían consumido nunca cannabis (Font-Mayolas, Gras y Planes, 2006). En la misma línea, en un estudio sobre consumo de cocaína se observó que los jóvenes que habitualmente consumen cocaína son también mayoritariamente consumidores de alcohol y cannabis (Patiño-Masó, Gras-Pérez, Font-Mayolas y Baltasar-Bagué, 2013). Asimismo, Tirado, Aguaded y Marin (2009) indican que el policonsumo (alcohol de baja graduación + tabaco) es el principal factor de riesgo del consumo de alcohol de alta graduación en universitarios.

A nivel demográfico, en los últimos años se han investigado las diferencias según el sexo y la edad de los jóvenes policonsumidores de drogas. Muchos de estos estudios indican que los hombres presentan un mayor policonsumo que las mujeres (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2009; Whitehorne-Smith et al., 2012). Respecto a la edad, datos en adultos jóvenes confirman relaciones con el policonsumo de sustancias (Ramo, Liu y Prochaska, 2012). Además, el policonsumo entre los jóvenes adultos se asocia a graves problemas como bajo desempeño a nivel cognitivo, problemas físicos, accidentes de tráfico, lesiones, enfermedades infecciosas y de transmisión sexual, suicidios, peleas y otros actos de violencia, además de poder llegar a convertirse en un patrón más permanente de consumo de varias sustancias (Connor, Gullo, White y Kelly, 2014; EMCDDA, 2011, 2014; Halley, Forster, Wood, Baezconde-Garbanati y Beth, 2014; Hughes et al., 2009; Mariño, Castro y Torrado, 2012; Trenz et al., 2012).

Comprender los factores de riesgo y protección asociados al policonsumo de sustancias se hace necesario para el desarrollo de intervenciones dirigidas a la prevención de estos problemas. En este sentido, merece especial atención la revisión de Stone, Becker, Huber y Catalano (2012) sobre factores de riesgo y protección en la edad adulta temprana (entre 18 y 26 años). Estos autores, de acuerdo con Hawkins, Catalano y Miller (1992), establecen una clasificación en factores contextuales (sexo, etnia, indicadores biológicos, indicadores prenatales y postnatales, nivel socioeconómico, nivel educativo de los padres, estatus de los padres, historia familiar de consumo de sustancias, problemas psicopatológicos de los padres, barrios desfavorecidos, normas sociales, leyes e impuestos, disponibilidad) e interpersonales (historia pasada de abuso de sustancias, relación familiar, gestión familiar, atribuciones externas e internas, consumo de drogas y expectativas en la adolescencia, actitudes favorables y expectativas, situación en la vida, estatus/nivel laboral, asistencia a la universidad, relación con el grupo de iguales, creencias morales, participaciones religiosas, factores educativos, estado civil casado o comprometido en pareja, eventos estresantes). El presente estudio se centra en los factores contextuales y en concreto en el consumo por parte de los miembros del entorno más próximo al sujeto como posible factor de riesgo del policonsumo de drogas.

Desde la teoría del aprendizaje social propuesta por Bandura y Walters (1979), el aprendizaje puede explicarse a través de la observación de otros modelos de conducta o modelado, que puede propiciar el inicio al consumo de sustancias en los jóvenes y aumentar su frecuencia. Existen evidencias sobre la relación entre el consumo de determinadas sustancias en familiares, pareja y amigos, y la conducta de consumo en jóvenes universitarios. Por ejemplo, Font-Mayolas y Planes (2000) hallaron que los jóvenes fumadores solían tener padre y/o madre y/o amigos también fumadores mientras que en el caso de la pareja y los hermanos no en-

contraron diferencias. Sin embargo, la mayor parte de estas investigaciones se centran en el estudio independiente de sustancias como alcohol, tabaco, marihuana o medicamentos (Becoña et al., 2012; Buu et al., 2009; Martín-Montañez et al., 2011; Mason et al. 2009), siendo escasos los trabajos que buscan relaciones entre policonsumo de drogas y estos factores contextuales. En relación al policonsumo de los amigos, los resultados encontrados coinciden en apoyar una asociación positiva entre el consumo de varias sustancias y tener amigos policonsumidores. Por ejemplo, Varela, Salazar, Cáceres y Tovar (2007) hallaron una fuerte asociación entre el consumo de marihuana, opiáceos, cocaína y éxtasis en estudiantes universitarios brasileños, y mantener una relación de amistad con otros que también consumen drogas pudiendo aumentar dicha práctica de consumo. En otros estudios, la iniciación al consumo de cannabis, además de asociarse al consumo previo de alcohol y tabaco, se relacionó principalmente con formar parte de un grupo de amigos que consumen drogas (Vázquez y Becoña, 2000). En relación a la forma en que los estudiantes aprenden sobre el policonsumo de sustancias psicoactivas, un alto porcentaje de estudiantes universitarios afirma que la vía más usada es a través de un amigo (Herrera et al., 2012; Riquelme et al., 2012; Veloza et al., 2012). Recientemente, se encuentra que tener tres o cuatro amigos cercanos consumidores de sustancias es un predictor relevante de problemas de consumo de drogas en comparación con aquellos jóvenes con amigos no consumidores (Halley et al., 2014). Respecto a los datos en relación al consumo de más de una sustancia en los hijos y el policonsumo de los padres, los resultados no son concluyentes. Algunos autores indican que el consumo de alcohol y tabaco de un 12% de los estudiantes universitarios se relaciona con el aprendizaje por medio de un miembro de la familia como es el padre, la madre, algún/os hermano/os u otros familiares (Veloza et al., 2012). Sin embargo, otros autores encuentran que tener un padre o una madre consumidor de drogas no es un predictor relevante en el desarrollo de problemas de consumo de los hijos en la juventud (Halley et al., 2014). En el caso de la pareja, Veloza et al. (2012) detectan asociación entre el policonsumo de alcohol y tabaco en estudiantes universitarios y tener novio/a policonsumidor en un 13% del total de la muestra estudiada.

En general, la mayor parte de los estudios sobre policonsumo de drogas pertenecen a la población adolescente (Connell, Gilreath, Aklin y Brex, 2010; Font-Mayolas et al., 2013; Martínez, Fuentes, García y Madrid, 2013). En población universitaria, muchos trabajos focalizan su atención en una única sustancia (ej. Font-Mayolas et al., 2006) y aquellos que se centran en el consumo de varias drogas evalúan un número limitado de sustancias (principalmente tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, éxtasis y medicamentos). Además, los datos disponibles sobre policonsumo de drogas incluyen estudios pertenecientes al área social, humanidades o salud realizados en contextos geográficos y socioculturales

diferentes al ámbito español (Gómez, Herde, Laffee, Lobo y Martín, 2007; Herrera et al., 2012; Prieto et al., 2012; Veloza et al., 2012; Whitehorne-Smith et al., 2012). En este sentido, diversos autores destacan la importancia de estudiar la población universitaria del área de la salud, pero también del deporte, por ser consideradas una población vulnerable (Lores, Murcia, Gutiérrez y Sicilia, 2003; Oliveira y Furegato, 2008; Urrego, 2002) a cargo del cuidado de la salud, el grado de bienestar y el nivel de calidad de vida de la población. Además, una característica novedosa de los mercados europeos es la disponibilidad creciente de «nuevas sustancias psicotrópicas» no controladas por los tratados internacionales de control de drogas (EMCDDA, 2014). Sustancias como el *Spice* (marihuana sintética), incluida en el repertorio de drogas dentro de este estudio, es muy popular entre los jóvenes, ocupando el segundo lugar después de la marihuana entre las drogas ilícitas más consumidas (EMCDDA, 2009b). Por lo tanto, se destaca la importancia de conocer la problemática del policonsumo de drogas teniendo en cuenta sustancias de nueva generación. Así, los objetivos del presente estudio son: 1) estudiar la frecuencia de consumo de drogas en una muestra de jóvenes universitarios españoles del ámbito de la salud y el deporte según el sexo; 2) describir los patrones de policonsumo de estos jóvenes y; 3) estudiar la asociación del uso de más de una sustancia con el policonsumo de las personas de su entorno más próximo (padre o tutor, madre o tutora, hermanos/as, mejor amigo/a, y la pareja).

Método

Participantes

La población diana son estudiantes de una escuela adscrita a la Universidad de Girona (Escola Universitària de la Salut i l'Esport, EUSES) con Campus en Salt (Girona). Se llevó a cabo un estudio descriptivo de prevalencia y de asociación cruzada. De un total de 804 estudiantes matriculados, 324 no asistieron a clase el día y la hora de la recogida de información. Por tanto, el porcentaje de participación es del 59.7% no estando asociado a la falta de interés por parte del alumnado. Forman parte de la muestra el 100% de los estudiantes que estaban presentes el día de la recogida de datos. Así, la muestra total está formada por 480 estudiantes universitarios de los que el 43.7% son mujeres y el 56.3% hombres con edades entre los 18 y 36 años ($M = 21.3$; $DT = 2.8$) de primer curso (32.5%), segundo curso (29.3%) y tercer curso (38.2%).

Instrumentos

Cuestionario Sociodemográfico. Evalúa información sobre el tipo de estudios, curso, edad, sexo, ocupación y rendimiento académico.

La información referente al policonsumo de drogas se recogió a través de un autoinforme mediante el cual se evaluaron las variables que se enumeran a continuación:

Frecuencia de consumo de los participantes. Está compuesto por 9 ítems de alternativa múltiple (“nunca”, “ocasionalmente”, “una vez por semana”, “más de una vez por semana”, “cada día”) que evalúan la frecuencia del consumo de tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, heroína, inhalantes volátiles, speed o anfetaminas, alucinógenos y *Spice*.

Frecuencia de consumo de las personas de su entorno. Está compuesto por 9 ítems de alternativa múltiple (“no lo sé/ no procede”, “nunca”, “ocasionalmente”, “una vez por semana”, “más de una vez por semana”, “cada día”) que evalúan la creencia que tiene el estudiante sobre la frecuencia del consumo (tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, heroína, inhalantes volátiles, speed o anfetaminas, alucinógenos y *Spice*) del padre o tutor, la madre o tutora, algún hermano/a, el mejor amigo/a, y la pareja.

La consistencia interna del instrumento evaluada a partir del alfa de Cronbach es de 0.81.

Procedimiento

La recogida de datos se realizó en los tres primeros cursos de los grados de Fisioterapia y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. El presente estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación de la Universidad de Girona. Previamente al inicio de la recogida de datos se llevó a cabo una entrevista con los directivos de la escuela con el objetivo de exponer las características de la investigación y solicitar la participación. Posteriormente, se contactó con los profesores correspondientes para concretar una fecha de administración del cuestionario. El autoinforme fue administrado en un único momento durante el curso escolar 2013/2014 por los responsables de la investigación. Se solicitó la colaboración voluntaria de los estudiantes, al mismo tiempo se garantizó la confidencialidad en las respuestas y su uso únicamente con fines de investigación.

Resultados

En la Tabla 1 se presenta el consumo de sustancias de los participantes según el sexo. Se observan diferentes frecuencias de consumo según la sustancia. El tabaco es la sustancia más consumida diariamente seguida del cannabis. El consumo diario de alcohol es poco frecuente entre los participantes aunque son minoría los que informan no consumir nunca esta sustancia. Sólo un joven de la muestra informa consumir cocaína y alucinógenos a diario y ningún participante informa de consumo diario de heroína, inhalantes volátiles, speed o anfetaminas y *Spice*.

El cannabis es la droga ilegal más consumida, tres de cada diez participantes informan consumirla con más o menos frecuencia. Entre 10 y 21

participantes consumen ocasionalmente cocaína, speed/anfetaminas, inhalantes volátiles o alucinógenos. La heroína y el *Spice* son las sustancias menos consumidas: sólo dos hombres informan de un uso ocasional de la heroína y otros dos del *Spice* (uno de ellos ocasional y el otro superior a una vez por semana).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la frecuencia de consumo de sustancias (Tabaco: $\chi^2_{(4)} = 7.47$; $p = 0.11$; Alcohol: $\chi^2_{(4)} = 1.84$; $p = 0.77$; Cocaína: $\chi^2_{(3)} = 3.62$; $p = 0.31$; Heroína: $\chi^2_{(1)} = 1.56$; $p = 0.21$; Inhalantes: $\chi^2_{(1)} = 0.37$; $p = 0.55$; Speed o anfetaminas: $\chi^2_{(2)} = 2.27$; $p = 0.32$; Alucinógenos: $\chi^2_{(3)} = 1.62$; $p = 0.65$; *Spice*: $\chi^2_{(2)} = 1.56$; $p = 0.46$) excepto en el caso del cannabis ($\chi^2_{(4)} = 14.07$; $p = 0.007$) donde se observa que significativamente más mujeres que hombres no la han probado nunca ($z = -2.24$; $p = 0.025$) y más hombres que mujeres informan de consumos superiores a una vez por semana ($z = 2.58$; $p = 0.001$)

Un 46% de los participantes (45.7% de los hombres y 46.4% de las mujeres) informan ser consumidores de dos o más sustancias, sin diferencias estadísticamente significativas por sexo ($z = 0.14$; $p = 0.88$). Entre los policonsumidores un 29.4% (20.3% de los hombres y 41.2% de las mujeres)

Tabla 1
Frecuencia (porcentaje) de consumo de sustancias según el sexo.

		Nunca	Consumo ocasional	Una vez por semana	Más de 1 vez/ semana	Cada día
Tabaco (n = 478)	Hombres	64.7%	10.0%	4.5%	3.0%	17.8%
	Mujeres	60.4%	17.4%	1.9%	3.4%	16.9%
	Total	62.8%	13.2%	3.4%	3.2%	17.4%
Alcohol (n = 476)	Hombres	6.7%	43.9%	27.5%	20.4%	1.5%
	Mujeres	5.4%	46.8%	28.3%	17.1%	2.4%
	Total	6.1%	45.1%	27.8%	19.0%	1.9%
Cannabis (n = 479)	Hombres	65.1%	20.1%	3.0%	4.8%	7.1%
	Mujeres	74.5%	20.7%	1.9%	1.0%	1.9%
	Total	69.2%	20.3%	2.5%	3.1%	4.8%
Cocaína (n = 479)	Hombres	93.7%	5.6%	0.4%	0%	0.4%
	Mujeres	97.1%	2.9%	0%	0%	0%
	Total	95.2%	4.4%	0.2%	0%	0.2%
Heroína (n = 479)	Hombres	99.3%	0.7%	0%	0%	0%
	Mujeres	100%	0%	0%	0%	0%
	Total	99.6%	0.4%	0%	0%	0%
Inhalantes volátiles (n = 480)	Hombres	96.7%	3.3%	0%	0%	0%
	Mujeres	97.6%	2.4%	0%	0%	0%
	Total	97.1%	2.9%	0%	0%	0%
Speed o anfetaminas (n = 480)	Hombres	95.2%	4.5%	0.4%	0%	0%
	Mujeres	97.6%	2.4%	0%	0%	0%
	Total	96.2%	3.6%	0.2%	0%	0%
Alucinógenos (n = 480)	Hombres	97%	2.2%	0%	0.4%	0.4%
	Mujeres	98.1%	1.9%	0%	0%	0%
	Total	97.5%	2.1%	0%	0.2%	0.2%
<i>Spice</i> (n = 480)	Hombres	99.3%	0.4%	0%	0.4%	0%
	Mujeres	100%	0%	0%	0%	0%
	Total	99.6%	0.2%	0%	0.2%	0%

Tabla 2

Porcentaje de participantes que consumen más de una sustancia según el policonsumo de sus referentes más próximos y resultados de la prueba ji-cuadrado.

	Mejor amigo (n= 465)	Padre (n= 466)	Madre (n= 467)	Algún hermano (n= 453)	Pareja (n= 361)
Referente no policonsumidor	20.3%	41.9%	42.8%	32.4%	30.5%
Referente policonsumidor	59.9%	58.4%	58.1%	68.0%	69.5%
χ^2 (p)	66.0 (<0.001)	10.5 (0.001)	7.6 (0.006)	55.1 (<0.001)	49.3 (<0.001)

correspondían al patrón de consumo A (consumidores de alcohol y tabaco), un 50.7% (53.7% de los hombres y 46.4% de las mujeres) al Patrón B (consumidores de cannabis junto con alcohol y/o tabaco), un 16.7% (22% de los hombres y 10.3% de las mujeres) al Patrón C (consumidores de cannabis junto con alcohol y/o tabaco y al menos otra droga ilegal) y un 3.2% (4.1% de los hombres y 2.1% de las mujeres) a otros patrones atípicos de policonsumo. La proporción de mujeres clasificadas en el patrón A de consumo presenta diferencias estadísticamente significativas con los hombres, siendo mayor la proporción de mujeres que la de hombres ($z = -3.18$; $p = 0.0014$) mientras que la proporción de hombres en el patrón C es significativamente superior a la de mujeres ($z = 2.41$; $p = 0.016$). No se observan diferencias estadísticamente significativas en función del sexo ni en el patrón B ($z = 1.07$; $p = 0.28$) ni en los patrones atípicos de consumo ($z = 0.87$; $p = 0.38$).

De los siete participantes (3.2% de los policonsumidores) que informan de otros patrones de policonsumo, cuatro consumían alcohol y cocaína, uno tabaco, alcohol y cocaína, uno alcohol e inhalantes y uno anfetaminas, alucinógenos y *Spice*.

En la Tabla 2 se presenta el porcentaje de policonsumidores de la muestra en función del policonsumo de sus referentes más próximos: mejor amigo, padre, madre, hermanos y pareja y los resultados de la prueba ji-cuadrado. Se observa una elevada concordancia entre el policonsumo de sustancias de los participantes y el de sus referentes más próximos, de modo que si el referente es policonsumidor es más probable que el participante también lo sea.

En la Tabla 3 se presentan los resultados de la regresión logística binaria para predecir el policonsumo en función de la edad, el sexo y el policonsumo de los referentes más próximos. Cuando se analizan conjuntamente las variables que mejor predicen el uso de más de una sustancia por parte de los participantes, se observa que son las siguientes: el policonsumo de su mejor amigo, de algún hermano o de la pareja. Si el mejor amigo del participante es policonsumidor, aumenta entre 3.29 y 11.43 veces la probabilidad de que él mismo sea policonsumidor en comparación con aquellos participantes cuyo mejor amigo no es policonsumidor; si tiene algún hermano policonsumidor, dicha probabilidad

aumenta entre 1.92 y 5.67 en comparación con los que no tienen hermanos policonsumidores y si su pareja es policonsumidora esta probabilidad aumenta entre 2.33 y 7.14 veces en comparación con aquéllos que tienen parejas no policonsumidoras. El modelo se ajusta bien ($\chi^2 = 123.05$; $p < 0.001$), explica más de un 40% de la variabilidad del policonsumo (R^2 de Nagelkerke = 0.41) y clasifica correctamente a un 76.3% de los participantes.

Tabla 3

Resultados de la regresión logística binaria para predecir el policonsumo de los participantes (n=342).

Variable	B	O.R.	IC 95%	p
Sexo	-0.09	0.91	0.53:1.57	0.74
Edad	0.05	1.05	0.97:1.14	0.26
Policonsumo del mejor amigo	1.81	6.13	3.29:11.43	<0.001
Policonsumo del padre	0.12	1.12	0.62:2.02	0.70
Policonsumo de la madre	-.02	0.98	0.52:1.86	0.95
Policonsumo de algún hermano	1.19	3.30	1.92:5.67	<0.001
Policonsumo de la pareja	1.41	4.08	2.33:7.14	<0.001

Discusión

El presente estudio ha permitido profundizar en el conocimiento de las conductas de consumo drogas de estudiantes universitarios españoles del ámbito de la salud y el deporte. Para ello, además de aportar resultados relativos a la frecuencia del consumo de sustancias legales e ilegales, se describen las características centrales del policonsumo y su relación con el contexto familiar y social en jóvenes universitario.

En primer lugar, uno de los principales intereses de este estudio radica en conocer la asociación del uso de más de una sustancia con el policonsumo de las personas de su entorno más próximo (padre o tutor, madre o tutora, hermanos/as, mejor amigo/a, y la pareja). Se halla una elevada concordancia entre el policonsumo de sustancias de los participantes y el de sus referentes más próximos, de modo que si el referente es policonsumidor es más probable que el participante también lo sea. Asimismo, el policonsumo

de drogas de su mejor amigo, de algún hermano/a y de la pareja son las variables que mejor pronostican el uso de más de una sustancia entre los jóvenes. De acuerdo a la teoría del aprendizaje social considerada al inicio de este estudio, el consumo de sustancias es conceptualizado como una conducta intencional y socialmente aprendida a través de un proceso de modelado y reforzamiento, además de la interacción de factores personales y socioambientales. Así, la exposición repetida a modelos que utilizan sustancias influye directamente en la conducta de los jóvenes. Sin embargo, en este estudio el policonsumo de los padres deja de tener relevancia para predecir el policonsumo de sustancias en los hijos cuando se tiene en cuenta el policonsumo de otros referentes de edades similares como los amigos, los hermanos o la pareja. En este sentido, cabe resaltar dos aspectos de interés de acuerdo a dicho resultado. Por un lado, siguiendo con la teoría de Bandura (1987) las influencias del modelo están determinadas por factores que facilitan el efecto de modelado. Por ejemplo, la similitud con el modelo en relación a factores como la edad y/o el sexo, el atractivo o el interés con el que se evalúa el modelo, los vínculos emocionales que pueda comportar la relación, el nivel de interacción habitual con el modelo, o la posición social del modelo. Por otro lado, se hace hincapié en las características que presenta la etapa de la juventud junto con la experiencia particular de la vida universitaria. El mundo universitario ofrece al joven una etapa de crecimiento personal, expectativas, proyectos profesionales y nuevos retos. Muchos de estos estudiantes cambian su lugar de residencia y comienzan a establecer nuevos contactos con sus iguales, y con personas de distinto sexo, lo que implica un proceso de adaptación al nuevo entorno social. El policonsumo se da principalmente en contextos recreativos (ej. fiestas *raves*) con otros jóvenes donde el uso de drogas puede suponer un mayor riesgo para la salud (Fernández-Calderón, Lozano-Rojas y Rojas-Tejada, 2013). En este contexto los padres, que durante la etapa adolescente tienen un papel único como modelos de referencia primarios (Ferrer y Ayneño, 1991), disminuyen su influencia (Halley et al., 2014). Es decir, a medida que el joven crece y consigue una mayor independencia la influencia de apego de los padres hacia los hijos va perdiendo fuerza (Becoña, Fernández, Calafat y Fernández-Hermida, 2014). Finalmente, la edad y el sexo no predicen el uso de más de dos sustancias de los jóvenes cuando no se diferencian los patrones de policonsumo. La falta de asociación de las diferencias de sexo se encuentra apoyada por otros autores que ponen de manifiesto la importancia de considerar el policonsumo de tabaco y cannabis de igual modo para hombres y mujeres (Ramo et al., 2012). Sin embargo, otros trabajos encuentran diferencias según el sexo en el policonsumo de sustancias (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2009; Whitehorne-Smith et al., 2012). Respecto a la edad, los resultados de este estudio no son consistentes con las diferen-

cias halladas por otros autores (OEDT, 2011; Ramo et al., 2012). Por tanto, sería necesario un mayor número de investigaciones con el fin de aclarar las posibles inconsistencias respecto a las variables sociodemográficas referentes al sexo y la edad.

Otro objetivo consiste en conocer la frecuencia del consumo de drogas en una muestra de jóvenes universitarios españoles según el sexo. Así, la sustancia legal más consumida a diario es el tabaco. No obstante, pocos estudiantes informaron no consumir nunca alcohol (93.9% son consumidores de alcohol). Los mayores porcentajes en consumo ocasional y alguna vez por semana pertenecen a los consumidores de alcohol. Estos datos se encuentran en consonancia con el último informe del OEDT (2011) en jóvenes de 15 a 34 años. Entre las drogas ilegales, destaca el cannabis como la primera sustancia más consumida. Los datos sobre consumo diario de cannabis superan a los hallados por el OEDT (2011) aunque sí se encuentran en la línea respecto al incremento del consumo desde el año 2007 hasta la actualidad, y con los resultados hallados en otros estudios (Font-Mayolas et al., 2006; Viña y Herrero, 2004). Además, el cannabis es la única sustancia que mostró diferencias en función del sexo con más consumidores varones que mujeres tal como indican otras investigaciones (Font-Mayolas et al., 2006; OEDT, 2011). Respecto al resto de sustancias, la cocaína es la sustancia ilegal más consumida por los universitarios después del cannabis. Este dato no es extraño dado que España es el país europeo, junto con Reino Unido, que presenta las tasas más elevadas de prevalencia de consumo de cocaína (OEDT, 2011). Finalmente, el *Spice* es la sustancia menos usada entre los estudiantes de la muestra. No obstante, merece especial atención la participación en el consumo de *Spice*. Aunque los porcentajes son inferiores a los hallados en adolescentes (OEDT, 2011), la frecuencia de consumo de uno de los usuarios es diaria y en todos los casos por el sexo masculino. El *Spice* es una mezcla de hierbas para fumar con efectos similares a los del cannabis de la que todavía se sabe poco (Mustata et al., 2009). Una de las primeras investigaciones realizadas sobre esta sustancia con una muestra amplia de estudiantes universitarios ($n = 2.349$) indica que ser hombre y consumidor de otras sustancias incrementa la probabilidad de consumir estos cannabinoides sintéticos (Stogner y Miller, 2014). No obstante, todavía son escasos los estudios realizados en ámbito español y en población universitaria. Se requiere mayor investigación sobre este tipo de droga emergente tanto en la juventud como en etapas anteriores prestando atención a los patrones de consumo y a los aspectos demográficos.

Un último objetivo de este estudio reside en describir los patrones de policonsumo de los jóvenes. Cerca de la mitad de la muestra es policonsumidora de dos o más sustancias. De éstos, un 29.4% correspondían al Patrón A (alcohol + tabaco), un 50.7% al Patrón B (cannabis + alcohol y/o taba-

co), un 16.7% al Patrón C (cannabis + alcohol y/o tabaco + otra droga ilegal) y un 3.2% a otros patrones de policonsumo (alcohol + cocaína; tabaco + alcohol + cocaína; alcohol + inhalantes; anfetaminas + alucinógenos + *Spice*). Estos resultados se encuentran en la línea de la literatura científica registrando una relación positiva entre alcohol y tabaco como drogas mayoritarias, combinadas con otras sustancias como cannabis (Barret, Darredeau y Pihl, 2006; McCabe, Cranford, Morales y Young, 2006; O'Reilly y Jessen, 2005; Riquelme et al., 2012). De acuerdo con estos datos, el policonsumo de tabaco y cannabis también se reconoce por su relevancia (Burns, Ivers, Lindorff y Clough, 2000; Calafat et al., 2000) siendo una de las combinaciones más usadas por adolescentes y jóvenes adultos (Barrett et al., 2006; Ramo et al., 2012). Además, el patrón A es más común en las mujeres, el patrón C en los hombres y el patrón B no presenta diferencias por sexo. Una explicación plausible a estas diferencias podría hallarse atendiendo a los datos del OEDT (2011). En el caso de las mujeres, el tipo de consumo de determinadas sustancias en los últimos años, por ejemplo el consumo intensivo de alcohol o el consumo diario de tabaco, ha sufrido un incremento que ha permitido igualar su consumo al de los hombres. Respecto a los hombres, la extensión del uso de todas las sustancias es mayor que en las mujeres, especialmente las ilegales.

El presente estudio muestra algunas limitaciones. Dada la naturaleza transversal de este trabajo no puede evaluarse la dirección de las relaciones encontradas. Sería necesario completar este estudio con otros longitudinales observando posibles cambios a lo largo del tiempo. Otra limitación se refiere a la evaluación de las conductas de consumo de las personas cercanas al entorno de los participantes del estudio. Es decir, la evaluación de estas conductas se basa en las percepciones que tienen los jóvenes participantes. Igualmente, dado que las conductas de consumo de drogas pueden ser o no ser generalmente aceptadas por la sociedad, las respuestas de los participantes en el autoinforme podrían verse incrementadas o disminuidas por el posible efecto de la deseabilidad social. No obstante, aunque se intentó minimizar este sesgo garantizando la confidencialidad de las respuestas, sería aconsejable utilizar, además de autoinformes, otros procedimientos como por ejemplo escalas de valoración para los iguales. Estudios futuros deberían analizar si los mismos factores de riesgo que se asocian con el consumo de una única sustancia como tabaco, alcohol o cannabis, también podrían estar relacionados con el policonsumo de estas sustancias. Finalmente, en los últimos años el tipo de familia ha pasado de familias tradicionales (con padres biológicos) o extensas (convivencia con otros miembros de la familia) a familias monoparentales, reconstituidas por una nueva pareja e incluso con padres del mismo sexo (Becoña et al., 2012). Dada la importancia de estos cambios en la familia sería recomendable que próximos trabajos aborden la relación entre los nuevos tipos de familia y el policonsumo de sustancias.

A pesar de estas limitaciones, los resultados sugieren que el policonsumo de drogas en el entorno próximo de los jóvenes deviene uno de los elementos clave a tener en cuenta en futuras campañas preventivas del consumo de drogas.

Reconocimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda a la actividad investigadora de la Escola Universitària de la Salut i l'Esport (EUSES) en colaboración con la Universidad de Girona (UdG), año 2014.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Bandura, A. (1987). *Pensamiento y acción: Fundamentos sociales*. Barcelona: Martínez Roca (Trabajo original publicado en 1986).
- Bandura, A. y Walters, R.H. (1979). *Aprendizaje social y desarrollo de la personalidad*. Madrid: Alianza Universidad (Trabajo original publicado en 1959).
- Barrett, S. P., Darredeau, C. y Pihl, R. O. (2006). Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 21, 255-263. doi: 10.1002/hup.766.
- Becoña, E., Fernández, E., Calafat, A. y Fernández-Hermida, J. R. (2014). Apego y consumo de sustancias en la adolescencia: Una revisión de aspectos conceptuales y metodológicos. *Adicciones*, 26, 77-86.
- Becoña, E., Martínez, U., Calafat, A., Juan, M., Duch, M. y Fernández-Hermida, J. R. (2012). ¿Cómo influye la desorganización familiar en el consumo de drogas de los hijos? Una revisión. *Adicciones*, 24, 253-268.
- Burns, C. B., Ivers, R. G., Lindorff, K. J. y Clough, A. R. (2000). Cannabis: A Trojan horse for nicotine? Australian and New Zealand. *Journal of Public Health*, 24, 637-637. doi: 10.1111/j.1467-842X.2000.tb00533.x.
- Buu, A., Dipiazza, C., Wang, J., Puttler, L. I., Fitzgerald, H. E. y Zucker, R. A. (2009). Parent, family, and neighborhood effects on the development of child substance use and other psychopathology from preschool to the start of adulthood. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70, 489-498.
- Calafat, A., Fernández, C., Becoña, E., Gil, E., Juan, M. y Torres, M. A. (2000). Consumo y consumidores de cannabis en la vida recreativa. *Adicciones*, 12, 197-230.
- Connell, C. M., Gilreath, T. D., Aklin, W. M. y Brex, R. A. (2010). Social-ecological influences on patterns of substance use among non-metropolitan high school students. *American Journal of Community Psychology*, 45, 36-48. doi: 10.1007/s10464-009-9289-x.

- Connor, J. P., Gullo, M. J., White, A. y Kelly, A. B. (2014). Polysubstance use: diagnostic challenges, patterns of use and health. *Current Opinion in Psychiatry*, 27, 269-275. doi: 10.1097/YCO.0000000000000069.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009a). *Polydrug use: Patterns and responses*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. doi: 10.2810/26783.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009b). *Understanding the 'Spice' phenomenon*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. doi: 10.2810/27063.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2011). *Informe Anual 2011. El problema de la Drogodependencia en Europa*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. doi:10.2810/4450.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2014). *Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y Novedades*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. doi: 10.2810/32415.
- Ferrer, X. y Ayneto, X. (1991). *Nuevos métodos en la formación de padres para la prevención del abuso de drogas*. Comunicación presentada en las XIX Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol, Santa Cruz de Tenerife.
- Fernández-Calderón, F., Lozano-Rojas, O. M. y Rojas-Tejada, A. J. (2013). Raves y consumo de drogas desde una perspectiva epidemiológica y psicosocial: una revisión bibliográfica sistemática. *Adicciones*, 25, 269-279.
- Font-Mayolas, S., Gras, M. E., Cebrián, N., Salamó, A., Planes, M. y Sullman, M. J. (2013). Types of polydrug use among Spanish adolescents. *Addictive Behaviors*, 38, 1605-1609. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.09.007.
- Font-Mayolas, S., Gras, M. E. y Planes, M. (2006). Análisis del patrón de consumo de cannabis en estudiantes universitarios. *Adicciones*, 18, 337-344.
- Font-Mayolas, S. y Planes, M. (2000). Efectos del modelado por parte de la familia, pareja y amigos en la conducta de fumar de jóvenes universitarios. *Adicciones*, 12, 467-477.
- Gómez, A., Herde, J., Laffee, A., Lobo, S. y Martín, E. (2007). Consumo de drogas lícitas e ilícitas por estudiantes universitarios. Facultad de Ingeniería. Universidad de Carabobo, 2006. *Salus*, 11, 41-45.
- Halley, T. J., Forster, M., Wood, D., Baezconde-Garbanati, L. y Beth J. (2014). Problematic substance use among hispanic adolescents and young adults: implications for prevention efforts. *Substance Use and Misuse*, 49, 1025-1038. doi:10.3109/10826084.2013.852585.
- Hawkins, J. D., Catalano, R. F. y Miller, J. Y. (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance-abuse prevention. *Psychological Bulletin*, 112, 64-105. doi: 10.1037//0033-2909.112.1.64.
- Herrera, A., Simich, L., Strike, C., Brands, B., Giesbrecht, N. y Khenti, A. (2012). Policonsumo simultáneo de drogas en estudiantes de pregrado del área de la salud en una universidad, León-Nicaragua. *Texto y Contexto Enfermagem*, 21, 79-86. doi: 10.1590/S0104-07072012000500011.
- Hughes, K., Bellis, M. A., Whelan, G., Calafat, A., Juan, M. y Blay, N. (2009). Alcohol, drogas, sexo y violencia: riesgos y consecuencias para la salud entre los jóvenes turistas británicos en las Islas Baleares. *Adicciones*, 21, 265-278.
- Lores, A. P., Murcia, J. A. M., Gutiérrez, M. y Sicilia, A. (2003). La práctica físico-deportiva en la Universidad. *Revista de Psicología del Deporte*, 12, 39-54.
- Mariño, N., Castro, J. y Torrado, J. (2012). Funcionamiento ejecutivo en policonsumidores de sustancias psicoactivas. *Revista de Psicología Universidad de Antioquia*, 4, 49-63.
- Martín-Montañez, E., Barón-López, F. J., Rubio, L. O., Pavía, J., Miranda, J. y Santos, I. M. (2011). Consumo de alcohol, tabaco, cannabis y otras sustancias psicoactivas en estudiantes de la Universidad de Málaga. *Trastornos Adictivos*, 13, 160-166. doi: 10.1016/S1575-0973(11)70032-0.
- Martínez, I., Fuentes, M., García, F. y Madrid, I. (2013). El estilo de socialización familiar como factor de prevención o riesgo para el consumo de sustancias y otros problemas de conducta en los adolescentes españoles. *Adicciones*, 25, 235-242.
- Mason, W. A., Kosterman, R., Haggerty, K. P., Hawkins, J. D., Redmond, C., Spoth, R. L. y Shin, C. (2009). Gender moderation and social developmental mediation of the effect of a family-focused substance use preventive intervention on young adult alcohol abuse. *Addictive Behaviors*, 34, 599-605. doi: 10.1016/j.addbeh.2009.03.032.
- McCabe, S. E., Cranford, J. A., Morales, M. y Young, A. (2006). Simultaneous and concurrent poly-drug use of alcohol and prescription drugs: prevalence, correlates, and consequences. *Journal of Studies on Alcohol*, 67, 529-537.
- Mustata, C., Torrens, M., Pardo, R., Pérez, C., The Psychonaut Web Mapping Group y Farré, M. (2009). Spice drugs: los cannabinoides como nuevas drogas de diseño. *Adicciones*, 21, 181-186.
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (2011). *Informe 2011. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Recuperado de: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>.
- Oliveira, E. B. y Furegato, A. R. F. (2008). El trabajo del estudiante de enfermería como un factor de riesgo para el consumo de alcohol y otras drogas. *Revista Latinoamericana Enfermagem*, 16, 565-571.
- O'Reilly, B. y Jessen, J. (2005). Cannabis and other drug use by tertiary students in Darwin, Northern Territory, Australia. South Pacific. *Journal of Psychology*, 16, 18-29.
- Patiño-Masó, J., Gras-Pérez, E., Font-Mayolas, S. y Baltasar-Bagué, A. (2013). Consumo de cocaína y poli-

- consumo de sustancias psicoactivas en jóvenes universitarios. *Enfermería Clínica*, 23, 62-67. doi: 10.1016/j.enfcli.2013.02.003.
- Prieto, R., Simich, L., Strike, C., Brands, B., Giesbrecht, N. y Khenti, A. (2012). Diversity and complexity in the phenomenon of drugs: simultaneous polydrug use in university students in one university, Cundinamarca-Colombia. *Texto y Contexto-Enfermagem*, 21, 49-55. doi: 10.1590/S0104-07072012000500006.
- Ramo, D. E., Liu, H. y Prochaska, J. J. (2012). Tobacco and marijuana use among adolescents and young adults: A systematic review of their co-use. *Clinical Psychology Review*, 32, 105-121. doi: 10.1016/j.cpr.2011.12.002.
- Riquelme, G., Simich, L., Strike, C., Brands, B., Girsbrecht, N. y Khenti, A. (2012). Características del policonsumo simultáneo de drogas en estudiantes de pregrado de carreras de ciencias de la salud de una universidad, Santiago-Chile. *Texto y Contexto Enfermagem*, 21, 34-40. doi: 10.1590/S0104-07072012000500004.
- Stogner, J. M. y Miller, B. L. (2014). A spicy kind of high: a profile of synthetic cannabinoid users. *Journal of Substance Use*, 19, 199-205. doi:10.3109/14659891.2013.770571.
- Stone, A. L., Becker, L. G., Huber, A. M. y Catalano, R. F. (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addictive Behaviors*, 37, 747-775. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.02.014.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2009). *Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: National findings*. Rockville, MD: Office of Applied Studies, NSDUH.
- Tirado, R., Aguaded, J. I. y Marin, I. (2009). Factores de protección y de riesgo del consumo de alcohol en alumnos de la universidad de Huelva. *Salud y Drogas*, 9, 165-183.
- Trenz, R. C., Scherer, M., Harrell, P., Zur, J., Sinha, A. y Latimer, W. (2012). Early onset of drug and polysubstance use as predictors of injection drug use among adult drug users. *Addictive Behaviors*, 37, 367-372. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.11.011.
- Urrego, D. Z. (2002). Consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de especialidades médicas, Bogotá 2001. *Revista de Salud Pública*, 4, 59-73.
- Varela, M., Salazar, I., Cáceres, D. y Tovar, J. (2007). Consumo de sustancias psicoactivas ilegales en jóvenes: factores psicosociales asociados. *Pensamiento Psicológico*, 3, 31-45.
- Vázquez, F. y Becoña, E. (2000). Factores de riesgo y escala de cannabinoide. *Adicciones*, 12 (Supl. 2), 175-184.
- Veloza, M., Simich, L., Strike, C., Brands, B., Giesbrecht, N. y Khenti, A. (2012). Medio social y uso simultáneo de alcohol y tabaco en estudiantes universitarios de pregrado de carreras de ciencias de la salud de una universidad, Cundinamarca-Colombia. *Texto y Contexto Enfermagem*, 21, 41-48. doi:10.1590/S0104-07072012000500005.
- Viña, C. y Herrero, M. (2004). El consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de Psicología de la Universidad de la Laguna. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 4, 521-536.
- Whitehorne-Smith, P., Simich, L., Strike, C., Brands, B., Giesbrecht, N. y Khenti, A. (2012). Gender differences in simultaneous polydrug use among undergraduate students of one university, Kingston-Jamaica. *Texto y Contexto Enfermagem*, 21, 74-78. doi: 10.1590/S0104-07072012000500010.
- Wish, E. D., Fitzelle, D. B., O'Grady, K. E., Hsu, M. H. y Arria, A. M. (2006). Evidence for significant polydrug use among ecstasy-using college students. *Journal of American College Health*, 55, 99-104. doi:10.3200/JACH.55.2.99-104

Los Antagonistas de los Receptores Opioides en el Tratamiento del Alcoholismo

Opioid Receptor Antagonists in the Treatment of Alcoholism

JOSEP GUARDIA SERECIGNI

Consultor Senior en Psiquiatría. Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

Resumen

Objetivos: A partir de los recientes progresos en la farmacoterapia del alcoholismo, hemos efectuado una revisión sobre los fármacos antagonistas de los receptores opioides, que tienen aprobada la indicación para el tratamiento del alcoholismo, como son naltrexona y nalmefeno. **Metodología:** Hemos revisado más de 100 publicaciones sobre péptidos y receptores opioides, el efecto de los fármacos antagonistas de los receptores opioides sobre el consumo de alcohol, tanto en animales como en humanos, tanto en el laboratorio como para el tratamiento del alcoholismo. También se describen las características farmacológicas de naltrexona y de nalmefeno y su utilidad en la práctica clínica. **Resultados:** Múltiples evidencias han demostrado la eficacia de naltrexona y nalmefeno para reducir el consumo de alcohol, tanto en animales de laboratorio como también en personas estudiadas en situación de bar experimental, aunque debido al diferente perfil receptorial, nalmefeno ha sido relacionado con una mayor eficacia para la reducción del consumo de alcohol, en ratas que presentan dependencia del alcohol. Además, un gran número de ensayos clínicos controlados han demostrado la eficacia de naltrexona para la prevención de recaídas, en personas que presentan un trastorno por dependencia del alcohol. Ensayos clínicos controlados recientes han demostrado la eficacia de nalmefeno “a demanda” para reducir el consumo de alcohol, en personas que presentan un trastorno por dependencia del alcohol de baja gravedad. **Conclusiones:** Tanto naltrexona como nalmefeno han demostrado ser fármacos seguros, bien tolerados, de manejo sencillo, y eficaces para el tratamiento del trastorno por dependencia del alcohol, (actualmente llamado trastorno por consumo de alcohol). A partir de recientes ensayos clínicos controlados se ha comprobado que nalmefeno produce una reducción significativa del consumo de alcohol, lo cual supone un nuevo objetivo que amplía las posibilidades de tratamiento para los pacientes que no desean la abstinencia continuada, sino una reducción de su consumo de alcohol. **Palabras clave:** Nalmefeno, naltrexona, antagonistas de los receptores opioides, tratamiento del alcoholismo, reducción del consumo de alcohol.

Abstract

Objectives: On the basis of the recent advances in drug therapy of alcoholism, we conducted a review on opioid receptor antagonist drugs with approved indication for the treatment of alcoholism, such as naltrexone and nalmefene. **Methods:** We reviewed over 100 publications on peptides and opioid receptors, as well as studies conducted in experimental animals and in humans on the effect of opioid receptor antagonists on alcohol consumption in the treatment of alcoholism. We also reviewed the pharmacological characteristics of naltrexone and nalmefene, and the usefulness of these drugs in clinical practice. **Results:** Much evidence has demonstrated the efficacy of naltrexone and nalmefene for the reduction of alcohol consumption, in experimental animals as well as in humans examined under experimental bar conditions; however, due to its different receptor profile, nalmefene has been associated with higher efficacy levels in reducing alcohol consumption in alcohol-dependent rats. In addition, a great number of controlled clinical trials have demonstrated the efficacy of naltrexone for relapse prevention in patients with an alcohol dependence disorder. Recent controlled clinical trials have demonstrated the efficacy of nalmefene “as-needed” in the reduction of alcohol consumption in subjects with mild alcohol dependence. **Conclusions:** Both naltrexone and nalmefene have proved to be safe, well tolerated, easy to manage, and efficient drugs for the treatment of alcohol dependence disorder (currently known as alcohol use disorder). On the basis of recent controlled clinical trials, nalmefene has been shown to result in a significant reduction of alcohol consumption, thereby representing a new objective that extends the therapeutic possibilities for those patients who do not wish for a continuous abstinence, but rather a reduction of alcohol consumption. **Key words:** Nalmefene, naltrexone, opioid receptor antagonist drugs, alcoholism treatment, reduction of alcohol consumption.

Recibido: Octubre 2014; Aceptado: Abril 2015

Enviar correspondencia a:

Dr. Josep Guardia Serecigni. Consultor Senior en Psiquiatría. Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. E-mail: jguardia@santpau.cat

El ALCOHOLISMO, actualmente llamando Trastorno por Consumo de Alcohol, es el trastorno mental más prevalente entre los hombres y uno de los que tiene un bagaje de investigación científica más extenso, tanto en el laboratorio con animales, como con respecto a su diagnóstico y su tratamiento, en la práctica clínica (Guardia Serecigni, Jiménez-Arriero, Pascual Pastor, Flórez Menéndez y Contel Guillamón, 2008).

El alcoholismo es una enfermedad adictiva, probablemente asociada a un mal funcionamiento de determinados circuitos cerebrales que intervienen en el auto-control de la conducta de ingerir bebidas alcohólicas. Se caracteriza por los aspectos incentivo-motivacionales del consumo de alcohol y sus estímulos condicionados, pero también por un deterioro en la capacidad de inhibición de respuestas inapropiadas de búsqueda y consumo de alcohol (Kalivas y Volkow, 2005). Si no se detiene el curso de esta enfermedad, sus consecuencias médicas, psiquiátricas, adictivas, familiares, laborales y sociales, pueden ir empeorando progresivamente, contribuyendo a incrementar la vulnerabilidad hacia las recaídas y también a cronificar y perpetuar la enfermedad (Guardia, Surkov y Cardús, 2011).

El síntoma cardinal del alcoholismo es la dificultad para controlar el consumo de alcohol y guarda relación con el funcionamiento alterado de diversos sistemas de neurotransmisión, entre los cuales destacan los sistemas glutamatergico, gabérgico, dopaminérgico y opioide. Los estudios de investigación preclínicos han aportado muchas evidencias científicas, que posteriormente han sido confirmadas en la práctica clínica y han sido de gran utilidad para el desarrollo del tratamiento farmacológico del alcoholismo (Guardia Serecigni, 2015).

La mayoría de fármacos que han sido estudiados para el tratamiento del alcoholismo no han llegado a ser utilizados en la práctica clínica, ya que los ensayos clínicos efectuados no han demostrado que tuvieran una eficacia superior al placebo. Los fármacos agonistas y antagonistas dopaminérgicos, los antagonistas glutamatergicos y los agonistas GABA_A no han demostrado una clara eficacia para el tratamiento del alcoholismo (Guardia Serecigni et al., 2008; Pascual, Guardia, Pereiro y Bobes, 2013). La mayoría –aunque no todos– los ensayos clínicos controlados, efectuados en Europa, demostraron la eficacia de acamprosato para la prevención de recaídas, pero entre los últimos efectuados en Estados Unidos no se ha podido confirmar que dicho fármaco sea superior al placebo (Anton, O'Malley, Ciraulo, Cisler, Couper et al., 2006). Además, su dosificación en forma de 6 comprimidos al día, dificulta enormemente su cumplimiento para los pacientes alcohólicos y si no hay un buen cumplimiento es difícil que un fármaco pueda resultar eficaz. Respecto a topiramato, únicamente 2 ensayos clínicos controlados, que han sido dirigidos por el mismo investigador, han aportado resultados superiores a placebo (Johnson, Ait-Daoud, Bowden, Di Clemente, Roache et al., 2003; Johnson,

Rosenthal, Capece, Wiegand, Mao et. al., 2007), y además, ninguna autoridad sanitaria ha aprobado su indicación para el tratamiento del alcoholismo.

Entre los fármacos que han demostrado ser eficaces, y que han sido autorizados para el tratamiento del alcoholismo, destacan los fármacos antagonistas de los receptores opioides naltrexona y nalmefeno. Disponen de un bagaje científico muy completo, ya que han sido investigados tanto en animales bebedores de alcohol en exceso (ratones, ratas y monos), como con personas en situaciones de laboratorio tipo bar experimental, como mediante ensayos clínicos de tratamiento del alcoholismo (Guardia Serecigni, 2015).

La acción de los antagonistas opioides sobre el consumo de alcohol ha jugado un papel decisivo, tanto en la comprensión neurobiológica de la adicción al alcohol, como en el tratamiento farmacológico de dicha enfermedad. Algunos estudios de laboratorio, efectuados en bares experimentales, nos han ayudado a comprender como actúan naltrexona y nalmefeno para reducir el consumo de alcohol, en una sesión de beber (alcohol). Y muchos ensayos clínicos controlados, sobre el tratamiento del alcoholismo, han evaluado su eficacia y su tolerabilidad. Los estudios iniciales de los años 90 se efectuaron con la toma diaria de medicación y con el objetivo de abstinencia continuada de alcohol, mientras que en los más recientes se ha modificado el objetivo, que ha sido la reducción del consumo de alcohol y también la pauta posológica que ha pasado a ser “a demanda”, limitada a los días u ocasiones en los que la persona se dispone a tomar bebidas alcohólicas (Guardia Serecigni, 2015).

Muchas personas que han tenido problemas, como consecuencia del consumo excesivo de alcohol, deciden dejar de beber, incluso sin la ayuda de tratamiento, cuando dichas consecuencias negativas han llegado a agobiarles. Estas personas pueden estar varias semanas sin beber y pueden mantenerse en remisión incluso durante meses o años, cuando han seguido un tratamiento especializado. Sin embargo, el día que deciden tomar una nueva consumición alcohólica, es probable que presenten importantes dificultades para controlar su consumo de alcohol y que vuelvan a presentar un consumo excesivo, junto con la rápida reaparición de las consecuencias negativas asociadas a dicho consumo excesivo (de alcohol). Esta típica secuencia de recaída suele aparecer una o varias veces a lo largo del proceso de recuperación de los pacientes alcohólicos. Sin embargo, resulta siempre inesperada y decepcionante para los familiares y puede llegar a ser devastadora para el enfermo alcohólico (Guardia Serecigni, 2011).

Diversos tratamientos del alcoholismo ayudan al paciente a “dejar” de beber y a “mantenerse” sin beber durante una temporada, pero es probable que tarde o temprano el paciente pruebe de tomar alguna consumición de contenido alcohólico y a partir de este momento puede reaparecer rápidamente su descontrol con la bebida. Es el llamado efecto de privación, comprobado tanto en animales como en

personas que presentan dependencia del alcohol. Un efecto que puede ser bloqueado por los fármacos antagonistas de los receptores opioides (Sinclair, 1990; Sinclair, 2001).

Anteriormente, el único objetivo de tratamiento aceptado era el abandono completo y continuado de bebidas alcohólicas. Sin embargo, cuando el paciente alcohólico inicia el tratamiento no suele tener un claro objetivo de abstinencia continuada. Mas bien se propone no beber habitualmente, pero dejándose la puerta abierta a algún consumo puntual, en algún día o momento señalado, que él tiene claramente asociado con el alcohol. A partir de aquí se suele generar un mal entendido entre el médico y el paciente. El médico cree que el paciente se propone dejar de tomar bebidas alcohólicas por completo, ya que esto es lo que el paciente verbaliza. Pero el paciente, que todavía no comprende la naturaleza de su enfermedad adictiva, cree que tomar una pequeña cantidad de alcohol algún día especial, no tiene por qué interferir en su recuperación. El problema es que cuando el paciente intenta hacer un pequeño consumo de alcohol suele reaparecer la pérdida de control que le puede llevar al consumo excesivo y a sus consecuencias negativas asociadas (Guardia Serecigni, 2011).

Es decir, el verdadero objetivo de tratamiento que se proponen los pacientes alcohólicos, en la fase inicial de su recuperación, no coincide con la expectativa de abstinencia completa i continuada que suele tener su médico, sino más bien con el nuevo objetivo de REDUCCIÓN del consumo de alcohol, que sí permite la opción de hacer algún consumo ocasional y de bajo riesgo.

Neurobiología del alcoholismo

La administración aguda de alcohol produce una facilitación de la actividad inhibitoria del GABA, que sumada a una reducción de la actividad excitatoria del glutamato, los canales de calcio y la noradrenalina, generan un estado de enlentecimiento del Sistema Nervioso Central (SNC), que en un grado extremo de intoxicación (alcohólica) puede llegar a producir el coma y la muerte por parada cardio-respiratoria.

Sin embargo, la administración crónica de alcohol produce cambios neuroadaptativos compensatorios, que generan un estado de hiperexcitabilidad del SNC, que puede manifestarse clínicamente con los síntomas de abstinencia y que es debido, tanto a una hiperfunción glutamatérgica, noradrenérgica y de los canales de calcio, como a una hipofunción gabérgica.

En el Área Tegmental Ventral (ATV) del mesencéfalo, las neuronas dopaminérgicas se encuentran sometidas al control tónico inhibitorio de las neuronas GABA y éstas, a su vez, pueden ser activadas por las neuronas glutamatérgicas o frenadas por la neurotransmisión opioidérgica. La función de estos sistemas de neurotransmisión, que confluyen en la encrucijada del ATV, puede jugar un papel decisivo en las recaídas.

Cuando el paciente alcohólico deja de beber, suele presentar un bajo funcionamiento de su neurotransmisión dopaminérgica (un estado transitorio de hipodopaminergia), pero un nuevo consumo de alcohol va a producir una gran liberación de dopamina en regiones mesolímbicas, (debido al efecto agudo del alcohol sobre la neurotransmisión glutamatérgica, opioidérgica y gabérgica), que puede disparar estados de "craving", búsqueda y consumo de alcohol (Clapp, Bhave y Hoffman, 2008).

Sistema opioide y consumo de alcohol

El sistema opioide endógeno está implicado en diversos procesos fisiológicos como la analgesia, el estrés, la recompensa o las funciones adaptativas homeostáticas (control de la temperatura, ingesta de agua y comida). La administración aguda de alcohol produce liberación de péptidos opioides, los cuales inducen efectos reforzadores positivos y favorecen la adquisición de la conducta de auto-administración de alcohol.

Tanto la abstinencia de opiáceos como la administración de opiáceos influyen sobre el consumo de alcohol. Dosis elevadas y moderadas de morfina disminuyen la preferencia por alcohol, en proporción inversa a la dosis recibida, el mismo día de la inyección de morfina, sin embargo, al día siguiente aumenta el consumo de alcohol (Volpicelli, Ulm y Hopson, 1991). Una pequeña dosis de un agonista opioide (como la morfina) puede actuar como apetitivo o cebador ("primer") e inducir un aumento del consumo de alcohol (Reid y Hunter, 1984). Las personas que han desarrollado una dependencia de heroína, presentan un aumento del consumo de alcohol cuando sufren abstinencia (de heroína); mientras que el mantenimiento con metadona, a dosis elevadas, puede ayudarles a reducir el consumo de alcohol (Siegel, 1986).

La ingesta de alcohol también produce activación del sistema opioide, relacionada tanto con el efecto reforzador positivo del consumo de alcohol, como con la pérdida de control (Reid, 1990). Se produce, por tanto, una relación inversa entre la administración de agonistas opioides y el consumo de alcohol, de manera que tanto dosis pequeñas de opiáceos, como la abstinencia de opiáceos producen un aumento del consumo de alcohol, mientras que dosis elevadas de opiáceos disminuyen el consumo de alcohol. Lo cual sugiere que alcohol y opiáceos tienen efectos farmacológicos parecidos y que manipulando el sistema opioide endógeno se puede modificar el consumo de alcohol.

Las propiedades reforzadoras del alcohol están moduladas (por lo menos, en parte), por los receptores opioides cerebrales. Las hipótesis iniciales se orientaron hacia los productos de condensación entre acetaldehído y dopamina, que podían inducir un aumento del consumo de etanol, por estimulación directa de los receptores opioides cerebrales, como las tetra-hidro-isoquinolinas (Davis y Walsh, 1970), el salsolinol (Collins y Bigdeli, 1975) y la tetrahidropapaverolina (Greenwald, Fertel, Wong, Schwartz y Bianchine, 1979). Pero dichas hipótesis

han sido cuestionadas, ya que los alcaloides, inducidos por el consumo de alcohol, se detectaron en tan pequeñas cantidades que no parece probable que sean fisiológicamente activos.

El sistema opioide tiene una gran complejidad, debido a las posibles conexiones entre los diversos péptidos agonistas, receptores opioides específicos y su localización en áreas cerebrales diferentes. Las neuronas endorfinérgicas, procedentes del núcleo arqueado del hipotálamo, se proyectan hacia otros núcleos hipotalámicos, del septum y del núcleo accumbens (importantes centros mediadores de los efectos de refuerzo positivo y recompensa de muchas drogas de abuso), así como también hacia la sustancia gris periacueductal, amígdala e hipocampo (Wise y Bozarth, 1982). Las neuronas proencefalínérgicas están ampliamente distribuidas en el cerebro, con una mayor acumulación en el estriado, sustancia gris periacueductal, hipotálamo, sustancia gris periventricular, hipocampo y núcleos del rafe. Y las prodinorfinérgicas están localizadas en el hipotálamo, núcleo periventricular, córtex cerebral, amígdala, hipocampo, sustancia gris periacueductal, núcleo del tracto solitario, médula espinal, médula suprarrenal e intestino.

Las encefalinas (Met- y Leu-encefalina) van a enlazar con el receptor delta opioide, con una afinidad 25 veces mayor que con el receptor mu opioide. La beta-endorfina reconoce los lugares de enlace mu y delta, aunque se ha descrito preferencia por el receptor mu. Y las dinorfinas enlazan selectivamente con el receptor opioide kappa (Gianoulakis, 1993).

En el ATV, los opioides actuarían sobre los receptores mu, modulando las conductas recompensadas. Su activación produciría hiperpolarización de la interneurona GABA, desinhibición de la neurona dopaminérgica y aumento de liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Johnson y North, 1992), lo cual podría favorecer la auto-administración, y podría estar relacionada con el craving de alcohol y la pérdida de control.

En el cerebro límbico anterior, los opioides activarían los receptores delta, produciendo también un aumento de liberación de dopamina en el núcleo accumbens que podría estar relacionado con el mantenimiento de la conducta de auto-administración, el craving y la recaída, en las personas con dependencia del alcohol (Van Ree, 1987).

En cepas de ratas seleccionadas por su elevado consumo de etanol, se ha propuesto que dicha predisposición puede estar relacionada con el sistema opioide, ya que los antagonistas delta opioides pueden reducir su consumo de alcohol (Altshuler, Phillips y Feinhandler, 1980; Froehlich, Harts, Lumeng y Li, 1990; Reid, 1990).

Se han detectado bajos niveles basales de beta-endorfina en personas con riesgo de alcoholismo (por tener antecedentes familiares de alcoholismo en sus tres generaciones precedentes), comparados con personas que no tenían antecedentes familiares de alcoholismo. Además, tras el consumo de 0'5 gr/kg de etanol, se produjo un incremen-

to transitorio de beta-endorfina plasmática en el grupo de alto riesgo, comparado con el grupo de bajo riesgo de alcoholismo (Gianoulakis, Kirshnan y Thavundayil, 1996). Por otro lado, los pacientes alcohólicos también presentarían bajos niveles de beta-endorfina, después de dejar de beber, que retornarían a la normalidad tras 6 meses de abstinencia continuada (de alcohol) (Gennazani, Nappi, Eacchinetti, Mezzella y Parrini, 1982).

El alcohol, en administración aguda, produce liberación de opioides endógenos, sobretudo beta-endorfina, que induce un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, (mediado por la acción inhibitoria de la beta-endorfina sobre las neuronas GABA del ATV). Dicho incremento en la disponibilidad de dopamina puede tener relación con su efecto reforzador positivo, el "craving" y la pérdida de control, que pueden llevar a la recaída. Por tanto, determinados fármacos que actúen sobre estos sistemas de neurotransmisión podrán modular las mencionadas alteraciones y reducir el riesgo de recaída (Guardia et al., 2011).

Tanto los receptores mu como los delta opioides juegan algún papel en la reducción del consumo de alcohol, que producen los antagonistas de los receptores opioides. Los delta podrían actuar en las áreas terminales, facilitando la transmisión dopaminérgica; mientras que los receptores mu podrían modular indirectamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas, deprimiendo el tono inhibitorio que ejercen las neuronas GABA sobre las dopaminérgicas, en el ATV (Johnson et al., 1992).

Por otro lado, un paciente que tenga dependencia del alcohol puede presentar síntomas de rebote o abstinencia, cuando lleva unas horas sin ingerir alcohol, y puede obtener un poderoso efecto reforzador negativo de un nuevo consumo de alcohol o de benzodiazepinas, ya que ambos pueden neutralizar, de manera rápida y eficaz, los síntomas de abstinencia (del alcohol). Por tanto, el alcohol puede tener un doble efecto reforzador, el positivo relacionado con la liberación de endorfinas (que van a producir desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas) y el negativo, en relación con su capacidad de aliviar la abstinencia del alcohol, así como también determinados síntomas psiquiátricos, como ansiedad, dificultad para conciliar el sueño, fobias, estrés postraumático u otros (Guardia, Surkov y Cardús, 2010).

La adaptación de los receptores kappa al consumo crónico de alcohol

El consumo de alcohol, igual que el de otras drogas, produce liberación de dopamina en el núcleo accumbens y este sería el trasfondo neurobiológico de su efecto reforzador.

La estimulación de los receptores mu, (que podría ser debida a la liberación de beta-endorfina, inducida por etanol), en el ATV, (lugar de origen de las neuronas dopaminérgicas A10), produce un aumento de la liberación de dopamina; mientras que el bloqueo selectivo del receptor mu resulta en

una disminución de la liberación de dopamina. Como contrapartida, la estimulación de los receptores kappa, del interior del núcleo accumbens, produce una disminución de la liberación de dopamina, mientras que su bloqueo selectivo produce un marcado incremento de la liberación de dopamina (Spanagel, Herz y Shippenberg, 1992).

En situaciones de estrés aumenta la dinorfina en el núcleo central de la amígdala que también co-expresa CRF (factor liberador de corticotropina), lo cual implica una relación de proximidad entre los sistemas kappa opioide y CRF. Además, las neuronas dinorfinérgicas se proyectan hacia las noradrenérgicas del locus cerúleo, una región relacionada con la activación (arousal), la atención y la respuesta al estrés. Los agonistas kappa pueden estimular el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y juegan algún papel en la ansiedad inducida por el estrés.

En los estados de dependencia de drogas, la inhibición del receptor kappa puede atenuar la ingesta compulsiva de drogas o alcohol, mientras que su activación puede inducir la reinstauración de la conducta de búsqueda de alcohol o drogas, produciendo unos efectos parecidos al estrés.

La activación de los receptores kappa atenúa la liberación de dopamina inducida por el consumo de alcohol y por tanto también su efecto reforzador, mientras que la administración intracerebral de un antagonista de los receptores kappa, la nor-binaltorfimina, produce una disminución de la respuesta operante para etanol, pero sólo en animales que presentan dependencia del alcohol. Por tanto parece que el consumo crónico de alcohol produciría un aumento de la actividad del sistema kappa opioide, que estaría relacionado con un mayor efecto reforzador del alcohol, tras su retirada, lo cual sugiere que los fármacos que modulen el sistema kappa opioide pueden ser eficaces para el tratamiento de la dependencia del alcohol (Shippenberg, Zapata y Chefer, 2007).

Nalmefeno resulta más eficaz que naltrexona para reducir el consumo de alcohol, en las ratas presentan dependencia del alcohol. Ambos fármacos tendrían un efecto parecido sobre los receptores mu, pero nalmefeno tendría además un efecto modulador de los receptores kappa opioides y produciría una mayor reducción del consumo de alcohol que naltrexona, en las ratas dependientes del alcohol (Keating, 2013; Nealey, Smith, Davis y Walker, 2011; Walker y Koob, 2008).

Tanto la activación como la hiperfunción de los receptores kappa opioides produce una reducción en la liberación de dopamina, tanto en el sistema límbico como en el córtex prefrontal, generando un estado de hipodopaminergia e hiperglutamatergia, que cursa con un estado emocional negativo durante la abstinencia de alcohol y que contribuiría a un mayor efecto reforzador negativo de un nuevo consumo de alcohol. Además esta hipodopaminergia en el córtex prefrontal puede contribuir a una toma de decisiones más impulsiva, un menor control cognitivo de la conducta adictiva y un cierto deterioro de las funciones ejecutivas. Los antagonistas

de los receptores kappa reducen la auto-administración de alcohol en las ratas que han desarrollado una dependencia del alcohol y que presentan una hiperfunción del sistema dinorfina/kappa. (Sirohi, Bakalkin y Walker, 2012).

El Efecto de Deprivación

En monos que se auto-administran alcohol, tras una deprivación de 2 días se produce un aumento del consumo. Y cuanto más prolongado es el período de deprivación, mayor es el incremento del consumo de alcohol. Kornet, Goosen y Van Ree (1990) lo llamaron fenómeno del “catch-up” o de “recuperar el tiempo perdido” y puede ser revertido por la administración previa de naltrexona (Kornet, Goosen y Van Ree, 1991).

Es un fenómeno parecido al de los pacientes alcohólicos que dejan de beber durante una temporada. El día que prueban a tomar una nueva consumición alcohólica tienen todavía más dificultades que antes, para controlar el consumo de alcohol y este efecto puede ser neutralizado mediante la ingesta previa de naltrexona o nalmefeno (O'Brien, Volpicelli y Volpicelli, 1996).

El fundamento neurobiológico del Efecto de Deprivación es la intensa liberación de dopamina que se produce en el núcleo accumbens y otras estructuras límbicas, en un cerebro adaptado al alcohol, que tiene de base un tono dopaminérgico disminuido (hipodopaminergia). Un nuevo consumo de alcohol va a producir liberación de opioides endógenos, desinhibición de las neuronas dopaminérgicas y un importante aumento del craving y pérdida de control sobre el consumo de alcohol (Clapp et al., 2008; Johnson et al., 1992). No se trata por tanto de un efecto únicamente psicológico sino de un hecho neurobiológico que únicamente se produce en las personas que tienen dependencia del alcohol y que puede ser atenuado o neutralizado por los antagonistas de los receptores opioides.

Los antagonistas de los receptores opioides y la reducción del consumo de alcohol

El sistema opioide actuaría como mediador de los efectos reforzadores del alcohol que conducirían a su consumo excesivo. Naltrexona y nalmefeno, bloqueando los receptores opioides, evitarían el aumento de la actividad del sistema opioide, tras la ingesta de alcohol y este efecto sería de una relevancia decisiva en los pacientes alcohólicos que prueban a tomar una consumición alcohólica, tras una temporada sin beber alcohol. Su efecto de reducción del valor reforzador del alcohol en estas circunstancias, disminuiría el riesgo de recaída en el consumo excesivo de alcohol (Guardia Serrecigni, 2011).

Estudios preclínicos con animales

Los estudios con animales han comprobado que el alcohol produce un aumento de la liberación de beta-endorfi-

na, en la pituitaria (Seizinger, Holtz y Herz, 1984). Particularmente en las ratas que “prefieren” alcohol, frente a las ratas control (Froehlich, Zweifel, Harts, Lumeng y Li, 1991). Dicha preferencia, genéticamente determinada y relacionada con el sistema endorfinérgico, parece confirmarse también con respecto a la sensibilidad del sistema encefalinérgico para el alcohol (Li, Li y Froehlic, 1992). En personas con riesgo de alcoholismo, el consumo de alcohol puede producir también un aumento de b-endorfina en el plasma (Gianoulakis et al., 1996).

La naltrexona tiene una preferencia elevada por el receptor μ , intermedia por el κ y baja por el δ . Los ligandos preferidos del receptor μ son la beta-endorfina y la encefalina, los del receptor δ son la leu- y met-enkefalina y los del κ la dinorfina A y B. Por tanto, aunque la beta-endorfina no es un ligando selectivo, tiene una considerable afinidad para el receptor δ (Terenius, 1996). El **nalmefeno** tiene un mayor espectro modulador de los receptores opioides, siendo antagonista de los receptores μ y δ , y agonista parcial de los receptores κ (Keating, 2013; Nealey et al., 2011; Sirohi et al., 2012; Walker et al., 2008).

Estudios de laboratorio con humanos

En estudios de laboratorio, efectuados en un bar experimental, con personas que presentaban un consumo excesivo de alcohol y que no habían solicitado tratamiento del alcoholismo, naltrexona consiguió una disminución del efecto reforzador positivo del alcohol, de la urgencia por beber, del número de consumiciones tomadas, de la velocidad de consumo de alcohol y un posible incremento de efectos no deseados de la intoxicación alcohólica, tales como cefalea o náuseas, en comparación a placebo (Davidson, Palfai, Bird y Swift, 1999). Es decir, que las personas que tomaron naltrexona notaron que la bebida no les producía el mismo efecto reforzador (ellos decían que no les sabía igual de bien que antes), que bebían a menor velocidad (la consumición alcohólica les duraba más a los que habían tomado naltrexona), el total de consumiciones alcohólicas por sesión era menor, pasaban a tomar otras consumiciones sin alcohol y algunos presentaban una mayor sensación de intoxicación de lo que para ellos era habitual o algunos síntomas desagradables, después de haber tomado varias consumiciones de contenido alcohólico.

Tanto naltrexona (50 mg/día) como nalmefeno (40 mg/día), consiguieron una reducción del craving, tras un primer consumo de alcohol, del número de consumiciones alcohólicas tomadas, de la elección de una consumición alcohólica (ante la opción de tomar otra sin alcohol) y del efecto euforizante del alcohol (Drobes, Anton, Thomas y Voronin, 2004).

Ensayos clínicos para el tratamiento del alcoholismo

Cuando un paciente alcohólico consigue reducir su consumo (de alcohol), o bien dejar de beber durante una tem-

porada, tiende a recuperarse rápidamente de las consecuencias del alcohol pero los estímulos condicionados pueden disparar estados de “craving” (deseo imperioso de beber) que llevan a un nuevo consumo (de alcohol), tras el cual reaparece la dificultad para controlar o incluso la pérdida de control, que puede llevarle a la recaída. Aunque algunas personas consiguen dejar de beber durante largas temporadas sin ayuda, otros necesitan un tratamiento especializado que reduzca su tendencia hacia la recaída (Work Group on Substance Use Disorders, 2007).

El trasfondo neurobiológico de la dependencia del alcohol son los cambios neuroadaptativos persistentes, inducidos por el consumo excesivo y continuado de alcohol. Sus manifestaciones clínicas son la elevada tolerancia, sensibilización, “craving”, dependencia y abstinencia del alcohol. La dependencia se define como la necesidad de continuar tomando la sustancia para evitar el síndrome de abstinencia, pero la diferenciación tradicional entre dependencia física y psicológica es artificial, ya que ambas tienen que ver con una disfunción de determinadas estructuras del Sistema Nervioso Central (Guardia et al., 2010; Nestler, Hope y Widnell, 1993).

Los antagonistas de los receptores opioides, como naltrexona y nalmefeno, producen una reducción del consumo de alcohol, tanto en animales (Froehlic y Li, 1993), como en bebedores sociales en una situación de bar experimental (Davidson et al., 1999; Drobes et al., 2004), como en pacientes alcohólicos en recuperación; resultando por tanto de gran utilidad para la prevención de recaídas. (Anton et al., 2006; Guardia, Caso, Arias, Gual, Sanahuja et al., 2002; O'Malley, Jaffe, Chang, Scottenfeld, Meyer et al., 1992; Volpicelli, Alterman, Hayashida y O'Brien, 1992).

Los ensayos clínicos controlados para de tratamiento del alcoholismo han comprobado que los antagonistas de los receptores opioides producen una disminución de los efectos reforzadores o euforizantes del consumo de alcohol, una disminución del “craving”, una mejor capacidad de control, tras una primera consumición o incluso un cierto efecto aversivo del consumo de alcohol (Swift, WhelihanKuznetson, Buongiorno y Hsuing, 1994; Volpicelli, Watson, King, Sherman y O'Brien, 1995;).

El efecto esperado es por tanto mejorar el auto-control del paciente sobre consumo de alcohol y, a largo plazo, se puede producir incluso un proceso de extinción del condicionamiento adictivo, recuperando progresivamente su libertad en la toma de decisiones y remitiendo su obsesión por la bebida (Guardia Serecigni, 2011).

El estudio COMBINE, efectuado en Estado Unidos (Anton et al., 2006), compara diversas modalidades de tratamiento farmacológico y psico-social del alcoholismo y concluye que uno de los indicadores más útiles para evaluar los resultados del tratamiento es el número de días de consumo excesivo (“heavy drinking days”), ya que este indicador tiene una buena correlación con la cantidad de consecuencias negativas

que sufre el paciente a lo largo del tratamiento (como consecuencia del consumo excesivo de alcohol) (Falk, Wang, Liu, Fertig, Mattson et al., 2010). Esta correlación sugiere que si un paciente consigue mantener un consumo de alcohol que no alcance las 5 consumiciones en un día (si es un hombre), 4 si es una mujer, presentaría pocas o ninguna consecuencia negativa, igual que la persona que se ha mantenido sin tomar bebidas alcohólicas. Es decir que un consumo ocasional de bajo riesgo conseguiría los mismos resultados favorables que la abstinencia completa y continuada.

Dicho de otra manera, no beber alcohol todos los días y no alcanzar el límite del consumo excesivo de alcohol en ninguna de las ocasiones de beber, se podría considerar también como remisión clínica ya que no estaría asociado a consecuencias negativas. Por tanto, el objetivo de tratamiento basado en la reducción del consumo de alcohol puede ser tan satisfactorio como la abstinencia continuada, siempre que el paciente no exceda los límites del consumo de bajo riesgo en ninguna de las ocasiones de beber.

En el estudio COMBINE, naltrexona oral a dosis de 100 mg/día, durante 16 semanas, consigue un aumento del porcentaje de días de abstinencia (80,6% vs. 75,1%) y una reducción del riesgo de días de consumo excesivo de alcohol (66,2% vs. 73,1%), en comparación con placebo. Además se utilizó el criterio que denominan “buen resultado clínico” y que definen como no más de 2 días de consumo excesivo de alcohol a la semana, un consumo máximo de 14 consumiciones/semana para los hombres (11 para las mujeres) y la ausencia de problemas significativos, relacionados con el alcohol, durante las últimas 8 semanas de las 16 totales de tratamiento (Anton et al., 2006; Anton, 2008).

Los pacientes que bebieron durante el estudio COMBINE presentaban una menor gravedad y una mayor probabilidad de tener un objetivo personal de consumo controlado. Además, el efecto terapéutico de naltrexona no alcanzó la significación estadística hasta el segundo mes de tratamiento, en diversos estudios (Anton et al., 2006; Bouza, Magro, Muñoz y Amate, 2004; Guardia et al., 2002), lo cual sugiere que su efecto podría ser progresivo y que no se pondría claramente de manifiesto hasta que el paciente no efectúa sus primeros consumos de alcohol.

Los primeros ensayos clínicos con nalmefeno se orientaron, igual que los de naltrexona, hacia el objetivo de abstinencia de bebidas alcohólicas, pero señalaron algunas ventajas en comparación a naltrexona, tales como que no presenta una asociación dosis-dependiente con respecto al riesgo de toxicidad hepática, tiene una mayor biodisponibilidad y su efecto antagonista de los receptores opioides resulta más competitivo y tiene una duración más prolongada. Nalmefeno, tomado diariamente, resultó eficaz para la prevención de recaídas hacia el consumo excesivo de alcohol en la mayoría de los estudios (Karhuvaara, Simojoki, Virta, Rosberg, Loyttiniemi et al., 2007; Mason, Ritvo, Morgan, Salvato, Goldberg et al., 1994; Mason, Salvato, Williams, Ritvo y Cutler,

1999), pero no resultó superior a placebo en el estudio de Anton, Pettinati, Zweben, Kranzler, Johnson et al. (2004).

Posteriormente, el estudio de Karhuvaara et al. (2007) dio paso a un nuevo procedimiento llamado “targeted”, en el que personas que presentaban un consumo excesivo de alcohol fueron instruidas para tomar nalmefeno cuando ellos consideraran que el consumo de alcohol era inminente. Y dicho procedimiento asociado a un simple “manejo médico” consiguió una reducción significativa del consumo excesivo de alcohol, en comparación al placebo. Otro estudio de nalmefeno “targeted” concluyó que las variaciones polimórficas en los genes de los receptores opioides no modifican la respuesta del tratamiento con nalmefeno, a diferencia de lo que sucede en el tratamiento con naltrexona, en el cual el polimorfismo ASN40ASP del receptor mu OPRM1 modera la respuesta del tratamiento con naltrexona (Arias, Armeli, Glernter, Covault, Kallio et al., 2008)

Farmacología de naltrexona y nalmefeno

Los estudios efectuados con naltrexona han confirmado su **eficacia** para reducir el consumo de alcohol y la tasa de recaídas, a los 3 meses de tratamiento del alcoholismo (Anton et al., 2006; Bouza et al., 2004; Pettinati, O’Brien, Rabinowitz, Wortman, Oslin et al., 2006; Srisurapanont y Jarusuraisin, 2005). Los metanálisis de Cochrane han confirmado que naltrexona (50 mg/día, durante 12 semanas), consigue una reducción del 36% en la tasa de recaídas y reduce el número de días de: consumo de alcohol, consumo excesivo (de alcohol), consumo total (de alcohol), craving (de alcohol) y los niveles de gamma-glutamyltransferasa. Sin embargo, el tamaño del efecto ha sido considerado como pequeño a moderado (Kranzler, Modesto-Lowe y Van Kirk, 2000; Rösner, Hackl-Herrweth, Leucht, Vecchi, Srisurapanant et al., 2010).

En algunos estudios controlados, naltrexona no ha demostrado ser superior a placebo, con el objetivo de prevenir la recaída en el consumo excesivo de alcohol (Gueorguieva, Wu, Pittman, Cramer, rosenheck et al., 2007; Krystal, Cramer, Krol, Kirk y Rosenheck, 2001; Oslin, Lynch, Pettinati, Kampmann, Gariti et al., 2008;), sin embargo, un reanálisis de dos estudios negativos sugiere que naltrexona puede reducir el riesgo de un consumo excesivo y que aumenta la probabilidad de abstinencia de alcohol (Chick, Anton, Chencinski, Croop, Drummond et al., 2000).

Un buen cumplimiento en la toma de medicación puede ser decisivo para que la reducción de la tasa de recaídas o del craving alcancen la significación estadística, en comparación con placebo (Anton, 2008). Por tanto, es posible que la eficacia de naltrexona aumente si su administración es supervisada por una familiar o por la enfermera, en cuyo caso se puede hacer además un seguimiento intensivo del paciente, con determinaciones periódicas de sustancias en la orina (Guardia Serecigni et al., 2008).

La naltrexona inyectable de liberación prolongada se administra en dosis de 380 mg cada cuatro semanas y produce una reducción de los días de consumo excesivo de alcohol en un 25% y de las consumiciones tomadas los días en los que el paciente vuelve a beber. El inicio del efecto terapéutico podría ser muy rápido (desde el segundo día) y se mantendría a lo largo de todo el tratamiento, con lo cual podría facilitar el compromiso del paciente con el tratamiento y la intervención psicoterapéutica especializada (Ciraulo, Dong, Silverman, Gastfried y Pettinati, 2008; Garbutt, Kranzler, O'Malley, Gastfried, Pettinati et al., 2005). Un estudio efectuado con 624 pacientes ha comprobado que naltrexona de liberación prolongada no tuvo efectos hepatotóxicos, ni siquiera para los pacientes que siguieron bebiendo alcohol en exceso durante el tratamiento, consiguiendo una reducción de la GGT superior al placebo en las semanas 4, 8, 12 y 20 de tratamiento (Lucey, Silverman, Illeperuma y O'Brien, 2008).

Farmacocinética y Farmacodinámica

La naltrexona es un derivado ciclopropílico de la oximorfona, estructuralmente similar a la naloxona y nalorfina. Por vía oral, se absorbe rápidamente y casi por completo (95%). Alcanza la concentración máxima en 1 hora y circula unida a proteínas plasmáticas en un 21%. Su vida media es de 3'9 horas (llegando a 9'7 horas, tras su administración crónica), sus niveles disminuyen a lo largo de las primeras 24 horas. Sufre un intenso metabolismo hepático de primer paso, a través del sistema citosol, mediado por las 3 hidroxil-deshidrogenasas. Aproximadamente un 95% de la naltrexona absorbida es metabolizada y convertida en su metabolito activo principal, 6-beta-naltrexol, un antagonista opioide puro, que tiene una vida media más prolongada que la naltrexona (12'9 horas), lo cual facilita que su acción sea más duradera. Se elimina principalmente por vía renal. El estado de equilibrio se alcanza rápidamente y el fármaco no se acumula.

Se considera que naltrexona actúa como antagonista competitivo de los receptores μ , δ y κ opioides, con una mayor afinidad por el receptor μ (Ortiz Camúñez, 1996). La administración de 50 mg produce un bloqueo de los receptores opioides durante 24 horas. En estudios de tratamiento a largo plazo (21 meses) no parece que se desarrolle tolerancia para las propiedades antagonistas opioides de la naltrexona (González y Brogden, 1988).

Nalmefeno tiene un efecto agonista parcial sobre los receptores κ opioides, pero ante un sistema de receptores κ que presenta regulación ascendente, como consecuencia del consumo crónico de alcohol, actúa como una antagonista funcional (Keating, 2013; Kisler, Sirohhi, Reis, Jansen, Quock et al., 2013). Este perfil receptorial de nalmefeno ha sido relacionado con su mayor eficacia que naltrexona para la reducción del consumo de alcohol, en ratas que presentan dependencia del alcohol (Walker et al., 2008)

La dosis terapéutica recomendada es de 50 miligramos al día para naltrexona y 18 mg/día para nalmefeno. Los primeros días de tratamiento puede ser recomendable administrar sólo 25 mg/día para reducir posibles efectos adversos de naltrexona, sin embargo el estudio COMBINE y algún otro estudio efectuado en Estados Unidos han utilizado dosis de 100 mg/día, durante 16 semanas de tratamiento (Anton et al., 2006; Anton, 2008).

Nalmefeno tiene un radical metileno ($C=CH_2$) sustituido por un grupo cetónico ($C=O$) en su posición 6, con respecto a naltrexona y, en comparación con naltrexona tiene una mayor biodisponibilidad (40-50%), una vida media más prolongada y una mayor afinidad para los receptores δ y κ opioides.

Nalmefeno se absorbe rápidamente, alcanza su concentración plasmática más elevada a las 2-3 horas y no modifica el intervalo QTc, ni la morfología de la onda T del electrocardiograma. Por tanto no altera el ritmo cardíaco ni requiere monitorización del QTc en la práctica clínica (Matz, Graff, Vainio, Kaillio, Hojer et al., 2011). Tiene una vida media de 13,4 horas y una farmacocinética lineal. A las dos horas, la ocupación del receptor μ es del 93% al 100% y se mantiene elevada más allá de las 24 horas, al mismo tiempo que su concentración plasmática disminuye progresivamente, lo cual sugiere una lenta disociación del receptor μ -opioide. Su prolongada ocupación de receptores μ opioides, tras su administración aislada o repetida, resulta muy apropiada para su administración no diaria (Ingman, Hagelberg, Aalato, Nagren, Juhakoski et al., 2005; Niciu y Arias, 2013).

Se considera que los metabolitos de nalmefeno no contribuyen de manera significativa a su efecto farmacológico. Nalmefeno es extensa y rápidamente metabolizado por glucuronación y su eliminación se produce por vía renal. Mientras que naltrexona se metaboliza por vías oxidativas, nalmefeno se metaboliza primariamente por vías glucuronación y no presenta hepatotoxicidad dosis-dependiente, lo cual mejora su perfil de seguridad en pacientes con disfunción hepática (Salvato y Mason, 1994; Niciu y Arias, 2013).

Los efectos adversos de naltrexona pueden afectar al 30% de los pacientes, siendo náuseas y cefalea los más frecuentes y con menor frecuencia, mareo, vómito, dolor o malestar abdominal, anorexia, astenia, inquietud, insomnio o ansiedad, que pueden aparecer los primeros días de tratamiento, suelen ser de intensidad leve y tienden a desaparecer (Croop, Faulkner y Labriola, 1997). El inicio del tratamiento con una dosis menor (25 mg/día) y, acompañada por la comida, puede minimizar los efectos adversos y favorecer la adaptación progresiva del organismo, para llegar a alcanzar unos días después la dosis habitual de 50 mg/día.

Entre los posibles efectos adversos de nalmefeno, los más frecuentes son mareo, náuseas y trastorno del sueño. Otros síntomas menos frecuentes son sequedad de boca, cefalea, taquicardia-palpitaciones, sudoración, espasmos muscula-

res, anorexia, pérdida de peso, astenia. La mayoría de ellos son ligeros o moderados, aparecen al inicio del tratamiento y son de corta duración. Excepcionalmente se han descrito estados confusionales y de manera excepcional alucinaciones o síntomas disociativos. La mayoría de los efectos adversos tienden a su remisión sin necesidad de modificar el tratamiento y no reaparecen con una nueva administración.

Nalmefeno no modifica el intervalo QTc ni la morfología de la onda T del electrocardiograma (Keating, 2013) y durante su tratamiento en los estudios ESENSE no se han producido cambios clínicamente relevantes o diferencias entre nalmefeno y placebo, con respecto a signos vitales, análisis de laboratorio, peso corporal, registros electrocardiográficos y puntuación de la escala "Profile Mood States" que evalúa posibles síntomas emocionales (Gual, He, Torup, van den Brink y Mann, 2013; Keating, 2013; Mann, Bladstrom, Torup, Gual y van den Brink, 2013).

Tolerabilidad y Seguridad

Naltrexona, a dosis de 50 mg/día, es un fármaco bien tolerado y que tiene pocos efectos adversos, particularmente cuando el paciente no presenta un consumo elevado de bebidas alcohólicas. Los pacientes alcohólicos, tratados con naltrexona durante 12 semanas tienen a presentar una mejoría de sus enzimas hepáticas. Los posibles efectos secundarios tienden a remitir en 7 a 14 días y pueden ser minimizados iniciando el tratamiento con 25 mg al día, durante la primera semana.

Naltrexona no produce aumento sino disminución de determinados enzimas hepáticos, como la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y la aspartato-aminotransferasa (AST); mientras que en el grupo control también se produce una disminución de GGT pero no de AST. Al finalizar el tratamiento no se han encontrado diferencias significativas, en cuanto a los niveles de GGT y AST, entre los grupos experimental y control, al compararlos con los niveles basales de dichos enzimas hepáticos (Croop et al., 1997; Guardia et al., 2002; O'Brien et al., 1996). En un estudio piloto, efectuado con pacientes obesos que recibieron dosis seis veces mayores a la habitual (300 mg/día), se detectó una elevación de las transaminasas, debido a lesión hepatocelular, que remitió al retirar la naltrexona.

Los estudios ESENSE han confirmado que el tratamiento con nalmefeno se asocia a una reducción de los enzimas hepáticos alanina-aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamyltransferasa (GGT), significativamente mayor que en los pacientes que tomaron placebo (Mann et al., 2013; Gual et al., 2013).

Indicaciones y Contraindicaciones

Antes de la prescripción de naltrexona o nalmefeno, conviene descartar el consumo de opiáceos ya que ambos fármacos antagonizan sus posibles efectos terapéuticos y desencadenarían un grave síndrome de abstinencia en las personas que

han desarrollado una dependencia de opiáceos. Y cuando el paciente vaya a ser intervenido quirúrgicamente, tendrá que dejar de tomar naltrexona o nalmefeno de tres a siete días antes de la intervención, particularmente cuando se trata de cirugía mayor (Anton, 2008).

Conviene tener en cuenta los antecedentes de hepatopatía y los fármacos asociados que tengan algún potencial hepatotóxico. En los análisis previos al inicio del tratamiento conviene solicitar indicadores de funcionalismo hepático y renal, hemograma completo, test de embarazo (en mujeres en edad fértil) y detección de opiáceos y otras sustancias en la orina.

Debido a su posible efecto hepatotóxico, naltrexona está contraindicada en el embarazo, lactancia, hepatitis aguda, insuficiencia hepática, lesión hepatocelular, consumo reciente de opiáceos, dependencia activa de heroína u otros opiáceos, síntomas de abstinencia de opiáceos, abstinencia aguda del alcohol y pacientes que requieren analgésicos, antitusígenos o antidiarreicos, de tipo opioide (González et al., 1988; Ortiz Camuñez, 1996). En pacientes con hepatitis aguda, insuficiencia hepática o grave afectación hepatocelular, reflejada por una elevación de los enzimas hepáticos, 3 veces superior al límite normal y/o de la bilirrubinemia, se deberían adoptar precauciones si presentan una disfunción hepática menos grave o que tengan antecedentes de hepatopatía reciente (Berg, Pettinati y Volpicelly, 1996).

Las contraindicaciones de nalmefeno son el embarazo, lactancia, un grave deterioro de la función hepática o renal, consumo reciente de opiáceos, dependencia de heroína u otros opiáceos, síntomas de abstinencia de opiáceos, abstinencia aguda del alcohol, pacientes que requieren analgésicos, antitusígenos o antidiarreicos, de tipo opioide (Keating, 2013; European Medicines Agency, 2013).

Se recomienda interrumpir el tratamiento con nalmefeno un semana antes de intervenciones quirúrgicas que puedan requerir la administración de analgésico opiáceos. Conviene tener precaución en los pacientes que presentan transaminasas (ASAT y ALAT) más de 3 veces por encima del límite superior normal y monitorizar la función hepática o renal de los que presentan un deterioro de dicha función hepática o renal. Dado que los estudios con animales han demostrado su potencial toxicidad reproductiva, se recomienda no tomar nalmefeno durante el embarazo ni durante la lactancia, dado que se excreta por la leche, aunque conviene sopesar posibles ventajas de su tratamiento, si existe una experiencia previa de evolución favorable con nalmefeno y la paciente presenta un consumo excesivo de alcohol durante la lactancia.

Posibles interacciones

Naltrexona presenta un bajo nivel de interacciones, debido a que su metabolismo hepático está a cargo del sistema citosólico y no del sistema del citocromo P450. Algunos autores consideran que podría administrarse asociada a disulfiram y a otras medicaciones psicotrópicas, a sus dosis

habituales, teniendo sólo en cuenta que conviene monitorizar periódicamente la función hepática (Berg et al., 1996).

Nalmefeno se metaboliza por los enzimas CYP450 y UGT. El tratamiento a largo plazo simultáneo con potentes inhibidores del enzima UGT2B7, (como diclofenaco, fluconazol, medroxiprogesterona o ácido meclofenámico), puede incrementar la exposición al nalmefeno. Por otro lado, el tratamiento simultáneo con inductores del enzima UGT (como dexametasona, fenobarbital, rifampicina u omeprazol) pueden disminuir la eficacia de nalmefeno debido a una disminución de sus concentraciones plasmáticas.

Tanto naltrexona como nalmefeno impiden el efecto analgésico, antitusígeno o antidiarreico de los fármacos opiáceos que han sido prescritos con esta finalidad y pueden desencadenar un grave síndrome de abstinencia de opiáceos en personas que tienen una dependencia activa de heroína, metadona, buprenorfina u otros opiáceos.

No se produce una interacción farmacocinética clínicamente significativa nalmefeno y alcohol, de manera que nalmefeno no aumenta ni tampoco disminuye la intoxicación por el alcohol.

Características diferenciales de nalmefeno

Nalmefeno ha sido considerado un modulador del sistema opioide. Actúa como antagonista de los receptores mu y delta (opioides), y agonista parcial de los receptores kappa, pero algunos autores proponen que ante un estado de regulación ascendente de los receptores kappa podría actuar como antagonista (Keating, 2013). Comparado con naltrexona, presenta una mayor afinidad para los receptores delta y kappa, una mayor biodisponibilidad, una vida media más larga y, por tanto, un efecto más prolongado. Además, no se han encontrado indicios de hepatotoxicidad dosis-dependiente (Nutt, 2014).

Algunos autores afirman que nalmefeno es más eficaz que naltrexona, para reducir el consumo de alcohol, cuando el organismo ha desarrollado una dependencia del alcohol, debido a su efecto diferencial sobre los receptores kappa opioides (Walker et al., 2008; Walker, Zorrilla y Koob, 2011). La ingesta crónica de alcohol conduce a una regulación ascendente del sistema dinorfina/kappa opioide, en la persona que ha desarrollado dependencia del alcohol, que estaría asociado a un estado de hipodopaminergia el cual ha sido relacionado con niveles más elevados de craving. Nalmefeno podría renormalizar dicho estado de hipodopaminergia y, por lo tanto, reducir también el craving de alcohol (Spanagel y Vengeliene, 2012)

Con el objetivo de abstinencia continuada, nalmefeno ha resultado eficaz para prevenir recaídas, en algunos ensayos clínicos (Mason et al., 1994; 1999), pero uno de ellos no ha podido confirmar su eficacia (Anton et al., 2004). Con el nuevo objetivo de reducción del consumo de alcohol, algunos estudios piloto apuntaron a que naltrexona y nalmefeno podrían ser de utilidad, ya que producían una dis-

minución del número de días en que la persona tomaba alcohol, el número de consumiciones tomadas por ocasión, el número de días de consumo excesivo de alcohol y las cifras de los marcadores biológicos ALT y GGT (Heinala, Alho, Kianmaa, Lonquist y Sinclair, 2001; Hernández-Avila, Song, Kou, Tennen, Armeli et al., 2006; Kranzler, Tennen, Armeli, Chan, Covault et al., 2009).

La eficacia de nalmefeno, con un nuevo objetivo de tratamiento, la reducción del consumo de alcohol, ha sido evaluada a partir de tres estudios multicéntricos, controlados con placebo y efectuados en Europa con un nuevo procedimiento en el que el paciente alcohólico toma un comprimido de 18 mg de nalmefeno únicamente el día que se enfrenta a un consumo de alcohol o bien a alguna situación de riesgo de recaída.

A partir de los resultados de los estudios ESENSE 1 y 2 (Gual et al., 2013; Mann et al., 2013), se confirma la indicación de nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol en personas que presentan dependencia del alcohol y la Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado esta nueva indicación en 2013.

Un nuevo objetivo en el tratamiento del alcoholismo

El tratamiento con nalmefeno produce una reducción del consumo de alcohol. No beber alcohol todos los días y beber menos cantidad por ocasión, es un objetivo realista para un paciente alcohólico de baja gravedad, si toma nalmefeno. Sobre todo si el paciente está motivado y comprometido para reducir su consumo de alcohol.

Por tanto, las personas que presentan dificultad para controlar el consumo de alcohol, que ya han sufrido alguna de sus consecuencias negativas y que reconocen la necesidad de reducir su consumo de alcohol, pueden beneficiarse del tratamiento con nalmefeno.

El perfil del paciente ideal sería probablemente el de una persona de mediana edad, que tiene una dependencia (del alcohol) de baja gravedad, que no presenta un claro síndrome de abstinencia del alcohol, que es la primera vez que solicita tratamiento del alcoholismo, que no tiene una grave comorbilidad médica, psiquiátrica, ni adictiva y que se propone conseguir una reducción sustancial de su consumo de alcohol. Si además tiene una buena estabilidad familiar, social y laboral, también son factores que favorecen los resultados del tratamiento (Van Amsterdam y Van den Brink, 2013).

El consumo excesivo de alcohol suele estar asociado a consecuencias negativas. La mayoría de las personas que sufren dichas consecuencias negativas no presentan un trastorno por consumo de alcohol. Podríamos decir que tienen esa costumbre pero que pueden modificarla si lo desean ya que todavía no han desarrollado una adicción. Por tanto, estas personas pueden reducir su consumo cuando se lo proponen seriamente y no requieren un tratamiento especializado.

Cuando una persona ha desarrollado una adicción al alcohol es poco probable que pueda reducir y mantener un bajo consumo de alcohol de manera efectiva y sostenida en el tiempo. La dificultad para controlar el consumo de alcohol, sobretodo tras el primer consumo, sería precisamente el síntoma cardinal de la adicción al alcohol y los antagonistas de los receptores opioides neutralizarían dicho síntoma. El esfuerzo por reducir su consumo (de alcohol) es una condición necesaria pero no suficiente. Nalmefeno ayuda a que la persona que se propone reducir el consumo de alcohol pueda llegar a conseguirlo. El tratamiento del alcoholismo con nalmefeno consigue algo parecido al modelo médico de tratamiento de enfermedades, en el cual un fármaco específico neutraliza un determinado síntoma. En la persona que sufre alcoholismo el síntoma es conductual, es la dificultad para controlar o pérdida de control.

Nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol

Los estudios ESENSE se han efectuado con pacientes que presentaban un trastorno por dependencia del alcohol de baja a moderada gravedad, es decir, que no presentaban un síndrome de abstinencia del alcohol (que no superaban los 10 puntos de la escala CIWA), y que no tenían una importante comorbilidad médica, adictiva, ni psiquiátrica. Se trataba por tanto de pacientes que no requerían un tratamiento de desintoxicación del alcohol y que podían iniciar el tratamiento nalmefeno, en régimen ambulatorio y sin dejar de tomar bebidas alcohólicas.

En cada una de las visitas se utilizó el procedimiento de intervención motivacional y psicoeducativa, para favorecer la adherencia al tratamiento, conocido como BRENDA, un acrónimo que resulta de las 6 acciones sucesivas que se pueden hacer en cada una de la visitas con el paciente, como son una evaluación biopsicosocial, devolución al paciente de la evaluación inicial, comprensión empática de su respuesta, identificación de las necesidades y preferencias del paciente, consejo directo (al paciente) sobre el procedimiento para resolver sus necesidades, evaluar la reacción del paciente ante el consejo del médico y adaptación del profesional a las preferencias del paciente, para llegar finalmente a consensuar con él los objetivos futuros (Volpicelli, Pettinati, McLellan y O'Brien, 2001).

Con la finalidad de introducir el nuevo procedimiento "as needed", que se podría traducir como "si precisa" o "a demanda", el paciente recibió la instrucción de tomar un comprimido de nalmefeno de 20 mg, sólo los días en los cuales tiene la intención de tomar alguna bebida alcohólica o bien ante situaciones en las que es probable que tome alguna consumición de contenido alcohólico y se le recomienda que, si le es posible, tome el comprimido una hora antes del inicio del consumo de alcohol y si no, que lo haga lo antes posible, incluso junto con el inicio del consumo de alcohol.

Los pacientes de los estudios ESENSE tomaron nalmefeno (o placebo) durante 6 meses, de manera aleatorizada y en régimen "doble ciego". El estudio ESENSE 1 se desarrolló en países del norte y el ESENSE 2 en países del sur de Europa. Los objetivos del tratamiento fueron el cambio desde el inicio al mes 6 en el número de días de consumo excesivo de alcohol ("heavy drinking days") y el promedio de consumo de alcohol por ocasión ("total alcohol consumption"). Los pacientes que tenían asignado el principio activo, lo tomaron el 48% y 57% de los días, mientras que los que fueron asignados a placebo lo hicieron en el 63,9% y 65,2% de los días, en los estudios ESENSE 1 y 2, respectivamente.

Entre la entrevista de selección y la de aleatorización, una elevada proporción de pacientes (18% del ESENSE 1 y 33% del ESENSE 2) ya habían disminuido su consumo de alcohol por debajo de los 6 días de consumo excesivo de alcohol, durante las 4 semanas previas, o por debajo del nivel medio de riesgo de consumo de alcohol, que eran criterios necesarios para la inclusión en el estudio y que habían sido confirmados en la entrevista de selección.

Siguiendo el mencionado procedimiento, nalmefeno produjo una reducción del número de días de consumo excesivo de alcohol, significativamente mayor que el placebo, en ambos estudios ESENSE y también del consumo total de alcohol en el estudio ESENSE 1, pero no en el ESENSE 2.

Se definió el concepto de RESPUESTA al tratamiento como una reducción desde un muy elevado nivel de riesgo de consumo de alcohol hasta un nivel medio o inferior, o también desde un nivel alto o medio hasta un nivel de consumo de bajo riesgo. Lógicamente, los pacientes que hicieron una importante reducción del consumo (de alcohol), entre la visita de selección y la de inicio del tratamiento, ya no podían reducir más su consumo de alcohol a lo largo del tratamiento, es decir, iniciaron el tratamiento con un nivel de consumo de riesgo bajo y se mantuvieron en este nivel a lo largo del tratamiento. Sin embargo, el subanálisis del grupo de pacientes que al iniciar el tratamiento seguían presentando un consumo de riesgo alto (>60 gr/día para los hombres y >40 gr/día para las mujeres) confirmó la eficacia de nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol, ya que las diferencias con el placebo fueron significativas a favor de nalmefeno.

Además, los que tomaron nalmefeno presentaron una mayor reducción en la puntuación de las escalas de impresión clínica global, tanto la de gravedad como la de mejoría, y también en los niveles de ALT y GGT, con diferencias significativas a favor de nalmefeno.

En un tercer estudio llamado SENSE, en el que el tratamiento con nalmefeno se prolongó durante 12 meses, se siguió el mismo procedimiento para evaluar seguridad, tolerabilidad y eficacia de nalmefeno en pacientes con dependencia del alcohol. El 39% de los pacientes presentó una reducción sustancial de su consumo de alcohol entre la visita de selección y la de inicio de tratamiento. La retención a

los 12 meses fue del 63% y la reducción, tanto de los días de consumo excesivo de alcohol como del consumo total de alcohol, resultó significativamente mayor con nalmefeno que con placebo, (a los 12 meses de tratamiento), como también lo fueron la reducción en la puntuación de las escalas de impresión clínica global (de gravedad y de mejoría) y de ALT y GGT. (Van den Brink, Aubin, Bladström, Torup, Gual et al., 2013; Van den Brink, Sorensen, Torup, Mann y Gual, 2014).

El análisis del subgrupo de los que seguían presentando un consumo de alto riesgo, al inicio del tratamiento con nalmefeno, confirma una satisfactoria tasa de respuesta del 72% de los que tomaron nalmefeno, en comparación al 57% de los que tomaron placebo, al finalizar el tratamiento.

Nalmefeno fue bien tolerado y los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia (>5%) fueron: mareo, náuseas, cefalea, insomnio, vómito, fatiga y disminución del apetito. Otros menos frecuentes fueron: hiperhidrosis, somnolencia, taquicardia, nasofaringitis y trastorno del sueño.

Los efectos adversos aparecieron desde el primer día de tratamiento (con nalmefeno), la mayoría fueron pasajeros (3-7 días) y de una gravedad ligera a moderada (Van den Brink et al., 2013; 2014). Los que llevaron con mayor frecuencia al abandono del tratamiento fueron: mareo, náuseas, fatiga y cefalea. Al comparar los efectos adversos graves que aparecieron en los pacientes que tomaban nalmefeno o placebo, se detectaron respectivamente un 5,9% frente al 6,7% en el estudio ESENSE 1; un 2,2% frente al 4,7% en el ESENSE 2; y un 6,9% frente al 5,4% en el estudio SENSE; llegando a la conclusión que la mayoría de efectos adversos graves no podían ser atribuidos a nalmefeno sino más bien a la propia patología de los pacientes, debido a que los pacientes no dejaban de beber durante el tratamiento con nalmefeno y también a que el procedimiento de recogida -en cada una de las visitas- se registra como posible efecto adverso, independientemente de que pueda o no ser luego atribuido al fármaco en estudio (Keating, 2013).

Un estado confusional o síntomas alucinatorios o disociativos, aparecieron sólo de manera excepcional, sólo al inicio del tratamiento, fueron de gravedad ligera o moderada, de corta duración y no se volvieron a presentar con la administración repetida de nalmefeno (European Medicines Agency, 2013).

Ventajas del tratamiento con nalmefeno para la reducción del consumo de alcohol

El tratamiento con nalmefeno es seguro, bien tolerado y sencillo. Produce una reducción de los días de consumo excesivo de alcohol y de la cantidad de alcohol tomada por ocasión, en los pacientes con dependencia del alcohol (Gual et al., 2013; Mann et al., 2013).

La reducción del consumo de alcohol se asocia a una disminución del número de accidentes, conductas hostiles o auto-destructivas y alteraciones del ritmo cardíaco (Rehm,

Baulinas, Borges, Graham, Irving et al., 2012). El estudio COMBINE ya detectó una disminución de las consecuencias negativas en paralelo con la reducción del consumo de alcohol, de tal manera que los pacientes que no tuvieron ningún día de consumo excesivo, tampoco presentaron las consecuencias negativas que suelen estar asociadas (Anton et al., 2006; Falk et al., 2010).

El objetivo de reducción, en comparación con el de abstinencia continuada, tiene la ventaja de adaptarse mejor a la demanda de ayuda del paciente alcohólico. Con frecuencia el paciente refiere que su objetivo es dejar de beber, pero también con la misma frecuencia, el paciente espera que más adelante, algún día tomará alguna consumición alcohólica. Es decir, la expectativa del paciente, y con frecuencia también la de sus familiares, es que tras una temporada de abstinencia, el problema se habrá resuelto y él habrá recuperado el control sobre el consumo de alcohol, ya que ellos creen que el control es voluntario y depende exclusivamente de que el paciente se esfuerce un poco más para llegar a conseguirlo.

Desafortunadamente, la realidad es que tras una temporada sin beber alcohol, y debido al efecto de privación, el día que pruebe una nueva consumición alcohólica, lo más probable es que se des controle con la bebida.

Por otro lado, los pacientes que tienen la expectativa de que más adelante podrán tomar alguna consumición alcohólica sin problemas, no van a aceptar un objetivo de abstinencia completa y continuada, y rechazarán la toma de fármacos que les impiden algún consumo de alcohol ocasional. Algunos pacientes rechazarán el tratamiento del alcoholismo, si la condición es que tienen que dejar de beber por completo.

El tratamiento con nalmefeno orientado a la reducción del consumo de alcohol se adapta mejor a la demanda de la mayoría de los pacientes que inician el tratamiento del alcoholismo. Puede favorecer la aceptación, la adherencia, la retención en el programa de tratamiento y el compromiso con este nuevo objetivo terapéutico, la reducción del consumo de alcohol.

Para los pacientes puede resultar difícil de comprender: (1) que el control sobre el consumo de alcohol sea una función del Sistema Nervioso y que no se encuentre sometido a la propia voluntad del paciente (2) que dicho control dependa del buen funcionamiento de determinadas estructuras cerebrales (3) que interviniendo sobre los receptores opioides se pueda renormalizar el control sobre la bebida y (4) que un simple comprimido pueda conseguirlo. El estudio COMBINE ha comprobado que, tanto naltrexona (100 mg/día) como la terapia cognitivo-conductual consiguen una mayor eficacia que el placebo. Sin embargo, la asociación de ambas no consigue mejores resultados que naltrexona, simplemente acompañada del llamado "manejo médico", es decir que para obtener el mayor beneficio terapéutico de naltrexona no es necesaria una intervención psicológica (Anton et al., 2006).

En los estudios ESENSE, efectuados con nalmefeno, se ha utilizado una pequeña intervención motivacional para optimizar el manejo y el cumplimiento de la medicación, el llamado procedimiento BRENDA (Volpicelli et al., 2001). Por tanto cualquier intervención motivacional, orientada hacia la reducción del consumo de alcohol y la buena adherencia al tratamiento, pueden ser de utilidad para optimizar la eficacia de nalmefeno.

Conviene hacer un buen análisis de los patrones de consumo (de alcohol) del paciente, darle instrucciones y recomendaciones (verbales y por escrito), sobre la reducción del consumo y el manejo de nalmefeno (que sean claras y sencillas), y hacer un seguimiento posterior para favorecer el aprendizaje progresivo de este nuevo procedimiento terapéutico, ayudándole a superar los posibles obstáculos e incidencias que vayan apareciendo, a lo largo del tratamiento.

La participación activa del paciente alcohólico, en la decisión inicial del objetivo terapéutico de reducción del consumo y en el manejo individualizado del tratamiento, mejora la adherencia y la retención en programa de tratamiento. Es el mismo paciente quien decide cuando va a tomar la medicación e incluso cuando va a tomar o no tomar una consumición alcohólica. Se adapta mejor a los propios objetivos del paciente y evita que un consumo puntual se convierta en una recaída, ayudándole a superar con éxito las situaciones de riesgo de recaída. Si el paciente no considera un consumo puntual como una recaída, es decir, si no tiene la sensación de que ya ha recaído, es menos probable que abandone el programa de tratamiento. Su permanencia en el tratamiento facilita la relación médico-enfermo, ofreciéndole más oportunidades para que tome conciencia del problema, cambie progresivamente de actitud con respecto al consumo de alcohol, y reduzca de manera progresiva su tendencia a beber en exceso.

Entre las ventajas del tratamiento con nalmefeno cabe destacar (1) una mejor aceptación, por parte del paciente, probablemente debido a su mayor participación e implicación en la toma de decisiones. (2) Un efecto más específico sobre el síntoma “dificultad para controlar” el consumo de alcohol, que favorece la comprensión del mecanismo de acción de nalmefeno, tanto para el propio paciente como para sus familiares. (3) Aumenta la probabilidad de que el paciente solicite tratamiento y de que lo haga en una etapa más precoz de su enfermedad alcohólica. (4) En tal caso, permitiría detener la evolución de su enfermedad alcohólica desde las etapas iniciales, evitando la ampliación y el empeoramiento progresivo de las consecuencias negativas del consumo excesivo de alcohol, que habrían llegado a sufrir en el futuro, tanto el paciente alcohólico como sus familiares. (5) El tratamiento con nalmefeno es seguro, bien tolerado, sencillo y no requiere psicoterapia, sino sólo las instrucciones del médico experto.

A lo largo del tratamiento con nalmefeno, en cada visita se puede efectuar un análisis de los factores que aumentan el riesgo de descontrol en el consumo y trabajar las estra-

tegias de afrontamiento para conseguir que el paciente mantenga un consumo de bajo riesgo. Además, se puede profundizar en el diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica asociada (trastornos de ansiedad, afectivos o de personalidad) y detectar un posible consumo concomitante de otras drogas o medicamentos de abuso, que pueden interferir en la recuperación del alcoholismo. Estos datos enriquecen la comprensión diagnóstica personalizada de cada paciente alcohólico y permiten optimizar la evolución del paciente

Si el paciente está motivado para el tratamiento, es más probable que esté dispuesto a cambiar de actitudes, conductas, estilo de vida, etc.; lo cual resulta imprescindible para que pueda progresar en su recuperación. Si durante el tratamiento con nalmefeno se produce algún nuevo consumo excesivo de alcohol, es más probable que el paciente acuda a pedir ayuda y, si se hace un buen análisis de dicha recaída, el paciente puede aceptar mejor un nuevo plan de tratamiento, que posiblemente habría rechazado al inicio del tratamiento, debido a que todavía no había tomado conciencia de la gravedad del problema.

Finalmente, conviene tener en cuenta que nalmefeno es el único medicamento que tiene aprobada la indicación, por las autoridades sanitarias, para reducir el consumo en pacientes con dependencia del alcohol.

Conclusiones

1. Los fármacos antagonistas de los receptores opioides (nalmefeno y naltrexona) producen una reducción del consumo de alcohol.
2. Los antagonistas de los receptores opioides pueden evitar que un consumo puntual de alcohol se acabe convirtiendo en una recaída, dado que pueden atenuar el efecto de privación.
3. Tanto naltrexona como nalmefeno, consiguen una reducción del craving -tras un primer consumo de alcohol-, del número de consumiciones alcohólicas tomadas -por ocasión-, de la elección de una consumición alcohólica (ante la opción de tomar otra sin alcohol) y del efecto euforizante del alcohol.
4. El objetivo de tratamiento basado en la reducción del consumo de alcohol, puede conseguir los mismos resultados que la abstinencia continuada, siempre que el paciente no exceda los límites del consumo de bajo riesgo, en cada ocasión de beber.
5. Nalmefeno podría ser más eficaz que naltrexona, para reducir el consumo de alcohol, en las personas que tienen alcoholismo, gracias a su efecto modulador sobre los receptores kappa opioides.
6. Nalmefeno ayuda a que la persona que se propone reducir su consumo de alcohol pueda llegar a conseguirlo.
7. El perfil del paciente ideal sería probablemente el de una persona de mediana edad, que tiene una dependencia (del alcohol) de baja o moderada gravedad, que

no presenta un claro síndrome de abstinencia del alcohol, que es la primera vez que solicita tratamiento del alcoholismo, que no tiene una grave comorbilidad médica, psiquiátrica, ni adictiva y que se propone conseguir una reducción sustancial de su consumo de alcohol.

8. Entre las ventajas cabe destacar que el tratamiento con nalmefeno es seguro, bien tolerado y sencillo, que no requiere psicoterapia sino apoyo psicosocial o las instrucciones del médico experto y que tiene una mejor aceptación, probablemente debido a la mayor participación del paciente en la toma de decisiones.
9. El tratamiento con nalmefeno, orientado a la reducción del consumo de alcohol, se adapta mejor a la demanda de la mayoría de los pacientes que inician el tratamiento del alcoholismo y puede favorecer la aceptación, la adherencia, la retención en el programa de tratamiento y el compromiso con este nuevo objetivo terapéutico.
10. Nalmefeno es el único fármaco que tiene aprobada la indicación -por parte de las autoridades sanitarias- para reducir el consumo de alcohol.

Conflicto de intereses

El autor ha participado como investigador principal en el estudio ESENSE 2 y ha formado parte del comité asesor sobre nalmefeno del Lundbeck España.

Referencias

- Altshuler, H. L., Phillips, P. E. y Feinhandler, D. A. (1980). Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences*, 26, 679-688.
- Anton, R. F., Pettinati, H., Zweben, A., Kranzler, H. R., Johnson, B., Bohn, M. J.,... Karhuvaara, S. (2004). A multisite dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 421-428.
- Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, R. A., Couper, D., Donovan, D. M.,... Zweben, A., COMBINE Study Research Group. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence – the COMBINE study: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, 295, 2003-2017.
- Anton, R. F. (2008). Naltrexone for the management of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine*, 359, 715-721.
- Arias, A. J., Armeli, S., Glernter, J., Covault, J., Kallio, A., Karhuvaara, S.,... Kranzler, H. R. (2008). Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 1159-1166.
- Berg, B. J., Pettinati, H. M. y Volpicelli, J. R. (1996). Valoración riesgo-beneficio de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol. *Drug Safety*, 15, 274-282.
- Bouza, C., Magro, A., Muñoz, A. y Amate, J. M. (2004). Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a thematic review. *Addiction*, 99, 811-828.
- Chick, J., Anton, R., Chęcinski, K., Croop, R., Drummond, D. C., Farmer, R.,... Ritson, B. (2000). A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol & Alcoholism*, 35, 587-593.
- Ciraulo, D. A., Dong, Q., Silverman, B. L., Gastfriend, D. R. y Pettinati, H. M. (2008). Early treatment response in alcohol dependence with extended-release naltrexone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 190-195.
- Clapp, P., Bhave, S. V. y Hoffman, P. L. (2008). How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence. A pharmacological perspective. *Alcohol Research & Health*, 31, 310-339.
- Collins, M. A. y Bigdeli, M. B. (1975). Tetrahydroisoquinolines in vivo. Rat brain formation of salsolinol, a condensation product of dopamine and acetaldehyde under certain conditions during ethanol intoxication. *Life Sciences*, 16, 535-601.
- Croop, R. S., Faulkner, E. B. y Labriola, D. F. (1997). The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1130-1135.
- Davidson, D., Palfai, T., Bird, Ch. y Swift, R. (1999). Effects of naltrexone on alcohol self-administration in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 195-203.
- Davis, V. E. y Walsh, M. D. (1970). Alcohol, amines and alkaloids; a possible basis for alcohol addiction. *Science*, 167, 1005-1007.
- Drobes, D. J., Anton, R. F., Thomas, S. E. y Voronin, K. (2004). Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1362-1370.
- European Medicines Agency. (2013). Selincro (nalmefene): EU summary of product characteristics. [http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARProduct_Information/European_Medicines_Agency_Selincro_\(nalmefene\)_EU_summary_of_product_characteristics](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARProduct_Information/European_Medicines_Agency_Selincro_(nalmefene)_EU_summary_of_product_characteristics). http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf. Accessed 28 June 2013.
- Falk, D., Wang, X. Q., Liu, L., Fertig, J., Mattinson, M., Ryan, M.,... Litten, R. Z. (2010). Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34, 2022-20343.
- Froehlich, J. C., Harts, J., Lumeng, L., Li, T. K. (1990). Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selec-

- tively bred for high ethanol preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35, 385-390.
- Froehlic, J. C., Zweifel, M., Harts, J., Lumeng L. y Li, T. K. (1991). Importance of delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology (Berlin)*, 103, 467-472.
- Froehlic, J. C., Li, T. K. (1993). Opioid peptides. In: Galanter, M. (Ed.) *Recent Developments in Alcoholism, Volume 11: Ten Years of Progress*. New York: Plenum Press.
- Garbutt, J. C., Kranzler, H. R., O'Malley, S. S., Gastfriend, D. R., Pettinati, H.M., Silverman, B. L.,... Ehrich, E. W. for the Vivitrex Study Group. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. *Journal of American Medical Association*, 293, 1617-1625.
- Gennazi, A. R., Nappi, G., Eacchinetti, F., Mezzella, G. L., Parrini, D., Sinforiani, E.,... Savoldi, F. (1982). Central deficiency of beta-endorphin in alcoholic addicts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, 583-586.
- Gianoulakis, C. (1993). Endogenous opioids and excessive alcohol consumption, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 18, 148-156.
- Gianoulakis, C., Kirshnan, B. y Thavundayil, J. (1996). Enhanced sensitivity of pituitary b-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 53, 250-257.
- Gonzalez, J. P. y Brogden, R. N. (1988). Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*, 35, 192-213.
- Greenwald, R. D., Fertel, R. H., Wong, J. K., Schwartz, R. D. y Bianchine, J. R. (1979). Salsolinol and tetrahydropapaveroline bind opiate receptors in the brain. *Federation proceedings, 63rd Annual Meeting*.
- Gual, A., He, Y., Torup, L., van den Brink, W. y Mann, K. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology* 23, 1432-1442. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.02.006.
- Guardia, J., Caso, C., Arias, F., Gual, A., Sanahuja, J., Ramírez, M.,... Casas, M. (2002). A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder. Results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 1381-1387.
- Guardia Serecigni, J., Jiménez Arriero, M. A., Pascual Pastor, F., Flórez Menéndez, G. y Contel Guillamón, M. (2008). *Alcoholismo. Guía clínica de Socidrogalcohol basada en la evidencia científica*. 2ª Edición. Barcelona. SOCIDROGALCOHOL.
- Guardia, J., Surkov, S. y Cardús, M. (2010). Neurobiología de la Adicción. En C. Pereiro (Ed.) *Manual de Adicciones*. (pp. 37-130). Barcelona. Socidrogalcohol.
- Guardia Serecigni, J. (2011). Cambio de paradigma en el tratamiento del alcoholismo de baja gravedad. *Adicciones*, 23, 299-316.
- Guardia, J., Surkov, S. y Cardús, M. (2011). Bases neurobiológicas de la Adicción. En J. Bobes, M. Casas, M. Gutiérrez (Eds.). *Manual de Trastornos Adictivos*. 2ª Edición. (pp. 25-33). Valladolid. ADAMED. Enfoque Editorial.
- Guardia Serecigni, J. (2015). La reducción del consumo de alcohol. Un nuevo objetivo en el tratamiento del alcoholismo de baja gravedad. *Adicciones*, 27, 3-7.
- Gueorguieva, R., Wu, R., Pittman, B., Cramer, J., Rosenheck, R. A., O'Malley, S. S. y Krystal, J. H. (2007). New insights into the efficacy of naltrexone based on trajectory-based reanalyses of two negative clinical trials. *Biological Psychiatry*, 61, 1290-1295.
- Heinala, P., Alho, H., Kiiianmaa, K., Lonnqvist, J. y Sinclair, J. D. (2001). Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 287-292.
- Hernández-Ávila, C. A., Song, Ch., Kou, L., Tennen, H., Armeli, S. y Kranzler, H. R. (2006). Targeted versus daily naltrexone: second analysis of effects on average daily drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 860-865.
- Ingman, K., Hagelberg, N., Aalato, S., Nagren, K., Juhakoski, A., Karhuvaara, S.,... Scheinin, H. (2005). Prolonged central mu-opioid receptor occupancy alter single and repeated nalmefene dosing. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2245-2253.
- Johnson, S. W. y North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience*, 12, 483-488.
- Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Bowden, Ch. L., Di Clemente, C., Roache, J. D., Lawson, K. (2003) Oral topiramate for the treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *The Lancet* 361, 1677-1685.
- Johnson, B. A., Rosenthal, N., Capece, J. A., Wiegand, F., Mao, I., Beyers, K.,... Swift, R. M. (2007). Topiramate for treating alcohol dependence. A randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* 298, 1641-1651.
- Kalivas, P. W. y Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-1413.
- Karhuvaara, S., Simojoki, K., Virta, A., Rosberg, M., Loyttinen, E., Nurminen, T.,... Makela, R. (2007). Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 1179-1187.
- Keating, G. M. (2013). Nalmefene: A review of its use in the treatment of alcohol dependence. *CNS Drugs*, 27, 761-772.

- Kissler, J. L., Sirohi, S., Reis, D. J., Jansen, H. T., Quock, R. M., Smith, D. G. y Walker, B. M. (2013). The one-two punch of alcoholism: role of central amygdale dynorphins/kappa-opioid receptors. *Biological Psychiatry*, *75*, 774-782. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.014.
- Kornet, M., Goosen, C. y Van Ree, J. M. (1990). The effect of interrupted alcohol supply on spontaneous alcohol consumption by rhesus monkeys. *Alcohol and Alcoholism*, *25*, 407-412.
- Kornet, M., Goosen, C. y Van Ree, J. M. (1991). The effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking, and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*, *104*, 367-376.
- Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V. y Van Kirk, J. (2000). Naltrexone vs. nefazodone for the treatment of alcohol-dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *22*, 493-503.
- Kranzler, H. R., Tennen, H., Armeli, S., Chan, G., Covault, J., Arias, A. y Oncken, C. (2009). Targeted naltrexone for problem drinkers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *29*, 350-357.
- Krystal, J. H., Cramer, J. A., Krol, W. F., Kirk, G. F. y Rosenheck, R. A, for the Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. (2001). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *New England Journal of Medicine*, *345*, 1734-1739.
- Li, X. W., Li, T. K., Froehlich, J. C. (1992). The encephaliner-gic system and alcohol preference. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *16*, 359.
- Lucey, M. R., Silverman, B. L., Illeperuma, A. y O'Brien, C. P. (2008). Hepatic safety of once-monthly injectable extended-release naltrexone administered to actively drinking alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *32*, 498-504.
- Mann, K., Bladstrom, A., Torup, L., Gual, A. y van den Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological Psychiatry*, *73*, 706-713.
- Mason, B. J., Ritvo, E. C., Morgan, R. O., Salvato, F. R., Goldberg, G., Welch, B. y Mantero-Atienza, E. (1994). A doble-blind placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCL for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *18*, 1162-1167.
- Masson, B. J., Salvato, F. R., Williams, L. D., Ritvo, E. C. y Cutler, R. B. (1999). A double-blind placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 719-724.
- Matz, J., Graff, C., Vainio, P. J., Kallio, A., Hojer, A. M., Struijk, J. J.,... Toft, E. (2011). Effect of nalmefene 20 and 80 mg on the corrected QT interval and T-wave morphology: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and moxifloxacin-controlled, single-centre study. *Clinical Drug Investigation*, *31*, 799-811.
- Nealey, K. A., Smith, A. W., Davis, S. M. y Walker, B. M. (2011). K-opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology*, *61*, 35-42.
- Nestler, E. J., Hope, B. T. y Widnell, K. L. (1993). Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron*, *11*, 995-1006.
- Niciu, M. J. y Arias, A. J. (2013). Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs*, *27*, 777-787.
- Nutt, D. J. (2014). The role of the opioid system in alcohol dependence. *Journal of Psychopharmacology*, *28*, 8-22. DOI: 10.1177/0269881113504017.
- O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. y Volpicelli, J. R. (1996). Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol*, *13*, 35-39.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E. y Rounsaville, B. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence a controlled study. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 881-887.
- Ortiz Camuñez, M. A. (1996). Naltrexona. *Terapéutica en Atención Primaria de Salud*, *3*, 535-540.
- Oslin, D. W., Lynch, K. G., Pettinati, H. M., Kampman, K. M., Gariti, P., Gelfand, L.,... O'Brien, C. P. (2008). A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *32*, 1299-1308.
- Pascual Pastor, F., Guardia Serecigni, J., Pereiro Gómez, C. y Bobes García, J. (2013). Alcoholismo. *Guías Clínicas de SOCIODROGALCOHOL bsadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA. 3ª Edición*. Madrid. SANED (Sanidad y Ediciones).
- Pettinati, H. M., O'Brien, C. P., Rabinowitz, A. R., Wortman, S. P., Oslin, D. W., Kampman, K. M. y Dackis, C. A. (2006). The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*, 610-625.
- Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G. L., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T.,... Taylor, B. (2010). The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*, *105*, 817-843.
- Reid, L. D. (1990). Summary. In L. D. Reid (ed.) *Opioids, bulimia and alcohol abuse & alcoholism* (pp. 289-304). New York: Springer-Verlag.
- Rösner, S., Hackl-Herrweth, A., Leucht, S., Vecchi, S., Srisurapanant, M. y Soyka, M. (2010). Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, *12*, CD001867.
- Seizinger, B. R., Holtt, V. y Herz, A. (1984). Effect of chronic ethanol treatment on the in vitro biosynthesis of pro-opiomelanocortin and its post-translational processing to b-endorphin in the intermediate lobe of the rat pituitary. *Journal of Neurochemistry*, *43*, 607-613.

- Shippenberg, T. S., Zapata, A. y Chefer, V. I. (2007). Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacology and Therapeutics*, 116, 306-321.
- Siegel, S. (1986). Alcohol and opiate dependence: Re-evaluation of the Victorian perspective. In H.D. Capell, F. B. Glaser, Y. Israel, et al. (Eds.): *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. (pp. 279-314). New York: Plenum Press.
- Sinclair, J. D. (1990). Drugs to decrease alcohol drinking. *Annals of Medicine*, 22, 357-362.
- Sinclair, J. D. (2001). Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 2-10.
- Sirohi, S., Bakalkin, G. y Walker, B. M. (2012). Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5, 1-12.
- Spanagel, R., Herz, A. y Shippenberg, T. S. (1992). Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceeding of National Academy of Sciences*, 89, 2046-2050.
- Spanagel, R. y Vengeliene, V. (2012). New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 13, 583-609.
- Srisurapanont, M. y Jarusuraisin, N. (2005). Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 267-280.
- Swift, R. M., Whelihan, W., Kuznetson, O., Buongiorno, G. y Hsuing, H. (1994). Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1463-1467.
- Terenius, L. (1996). Alcohol addiction (alcoholism) and the opioid system. *Alcohol*, 13, 31-34.
- Van den Brink, W., Aubin, H. J., Bladström, A., Torup, L., Gual, A. y Mann, K. (2013). Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results of a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 570-578.
- Van den Brink, W., Sørensen, P., Torup, L., Mann, K. y Gual, A., for the SENSE Study Group. (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 28, 733-744. DOI: 10.1177/026988111452/362.
- Van Ree, J. M. (1987). Reward and abuse: opiates and neuropeptides. In J. Engel, & L. Oreland (Eds.). *Brain Reward Systems and Abuse*. New York: Raven press.
- Volpicelli, J. R., Ulm, R. R. y Hopson, N. (1991). Alcohol drinking in rats during and following morphine injections. *Alcohol*, 8, 288-292.
- Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M. y O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49, 876-880.
- Volpicelli, J. R., Watson, N. T., King, A. C., Sherman, C. E. y O'Brien, Ch. P. (1995). Effect of Naltrexone on Alcohol "high" in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 152, 613-615.
- Volpicelli, J. R., Pettinati, H. M., McLellan, A. T. y O'Brien, C. P. (2001). Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions. *The BRENDA approach*. The Guilford Press: New York.
- Walker, B. W. y Koob, G. (2008). Pharmacological evidence for motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology*, 33, 643-652.
- Walker, B. W., Zorrilla, E. P. y Koob, G. F. (2011). Systemic kappa-opioid receptor antagonism by norbinaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats. *Addiction Biology*, 16, 116-119.
- Wise, R. A. y Bozarth, M. A. (1982). Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17, 239-243.
- Work Group on Substance Use Disorders. (2007). Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association Practice Guidelines. *American Journal of Psychiatry*, 164, 4.
- World Health Organization (2000). *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*. Geneva: WHO.

Nuevas Drogas Psicoactivas

New Psychoactive Drugs

HELEN DOLENGEVICH-SEGAL*, BEATRIZ RODRÍGUEZ SALGADO**, JORGE GÓMEZ-ARNAU RAMÍREZ*, DANIEL SÁNCHEZ-MATEOS***

*Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario del Henares. Coslada (Madrid). **Hospital Ramón y Cajal. Centro de Salud Mental de San Blas, Madrid. ***Hospital La Fe, Valencia.

Se denominan Nuevas Drogas Psicoactivas (NDP) a aquellas que no están reguladas por la Convención sobre Drogas Psicotrópicas de las Naciones Unidas de 1971 (United Nations Office on Drugs and Crime, 2013). Se trata de moléculas no fiscalizadas que pretenden emular los efectos psicoactivos de las drogas ilegales. En el concepto caben, asimismo, no sólo sustancias de nueva síntesis, sino también otras ya conocidas que se consumen fuera de los contextos tradicionales, así como nuevas vías de distribución para las mismas. Es en este sentido en el que internet desempeña un papel fundamental, pues a través de la red es relativamente sencilla la obtención de drogas conocidas como “euforizantes legales” o *legal highs*, así como “productos químicos de investigación” o *research chemicals*. Se venden como “incienso místico”, “limpiadores de pipas de agua”, “suplementos alimenticios”, “sales de baño”, “artículos de coleccionista” o “abono para plantas”, con la advertencia de que no son aptas para el consumo humano. No obstante, es posible encontrar numerosas páginas web en las que se detallan dosis, formas de consumo, combinaciones, complicaciones posibles y efectos esperados. La naturaleza de estas sustancias es variada: desde productos herbales, en los que se aprovecha la falsa idea de que por ser naturales son inocuos, a sustancias químicas, sintéticas y semisintéticas, farmacéuticas (intermediarios químicos utilizados para la preparación de otras sustancias) o mezclas de los anteriores. Con frecuencia no se detalla la composición exacta de

los productos, en los que la adulteración también es habitual. La actividad psicoactiva también es diversa: estimulantes, sedantes, empatógenos, alucinógenos, analgésicos. De hecho, con la moderna composición de sustancias, existen algunas que en sí mismas pueden suponer un “policonsumo”, al tener la capacidad de incidir en diversos receptores neuronales y presentar diferentes efectos. Tal es el caso del cannabinoide sintético STS-35, que actúa como ligando de los receptores cannabinoideos, como antagonista glutamatérgico del receptor tipo NMDA (la misma acción que lleva a cabo el MK-801, molécula utilizada para la inducción en animales de psicosis experimentales) y como agonista serotoninérgico; o del opioide sintético MT-45, que cuenta con una estructura piperazínica, de la que se espera un efecto estimulante, a la par que actúa sobre receptores μ opioides (Siddiqi, Verney, Dargan y Wood, 2015). Fuera de las redes comerciales habituales, existe una *Deep web*, en la que la información encriptada sortea la vigilancia de las autoridades, lo que permite el tráfico de productos ilegales. En los últimos años han sido clausurados diversos portales en los que se venden drogas ilícitas clásicas, como cocaína, heroína, MDMA o anfetaminas.

El último informe del Observatorio Europeo sobre Drogas y Toxicomanías basado en los datos recolectados a través del Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea señala que en el año 2014 fueron detectadas 101 nuevas sustancias psicoactivas de un total de 450 identificadas por

Recibido: Mayo 2015; Aceptado: Mayo 2015

Enviar correspondencia a:

Helen Dolengevich Segal. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario del Henares. Avda. de Marie Curie s/n, 28822, Coslada (Madrid).
E-mail: e.dolengevich@gmail.com

el sistema desde sus inicios, en 1997. De entre ellas, destacan por su frecuencia los cannabinoides sintéticos y las catinonas sintéticas (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015). La literatura científica reciente también se hace eco de la llegada a Europa de nuevas drogas, tanto a través de análisis toxicológicos como de reportes de casos de complicaciones clínicas vinculadas al consumo (Wood, Sedefov, Cunningham y Dargan, 2015).

La aparición de trastornos psicopatológicos entre la población que consume NDP nos invita a la reflexión acerca de la posible presencia de una patología dual, la cual se refiere no sólo a la comorbilidad entre un diagnóstico psiquiátrico y un trastorno por consumo de sustancias, sino a la existencia de una vulnerabilidad común. El término patología dual alude a fenotipos psicopatológicos en los que se postula una asociación en la que caben condicionantes genéticos y ambientales. En la confluencia de sendas patologías ha sido señalada la posible existencia de un sustrato neuronal común, bajo el que se alojan respuestas a diferentes tipos de estrés, así como las hipótesis de la automedicación y de la autorregulación o la influencia de factores ambientales y del estilo de vida (Szerman et al., 2013; Volkow, 2001).

En este sentido, se actualiza la definición de psiconauta, acuñada por Jünger (1952), al referirse a quienes utilizan enteógenos para explorar su psique. Ha sido propuesto el término *e-psychonaut* en alusión a la importancia de la red para la obtención tanto de material psicoactivo como de información acerca de los efectos, la farmacología, los riesgos o las combinaciones posibles (Davey, Schifano, Corazza, Deluca y Psychonaut Web Mapping Group, 2012). Epidemiológicamente, los psiconautas suelen ser varones, entre la tercera y cuarta década de la vida, con un nivel educativo alto y una marcada inclinación al policonsumo. En los últimos años también se añaden adolescentes tardíos y adultos jóvenes de ambos sexos, todos ellos con escasa experiencia (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2015). En el caso del consumo de NDP y la presencia de psicopatología, podría hablarse de *psiconauta dual* en referencia tanto a los sujetos con una posible enfermedad mental que buscan la administración específica de estas sustancias, como a aquellas personas en los que se despiertan síntomas psicopatológicos mantenidos tras su consumo, poniendo en evidencia una vulnerabilidad subyacente (Dolengevich-Segal, Rodríguez-Salgado, Gómez-Arnau, Rabito-Alcón y Correas-Lauffer, 2014).

Los datos orientan sobre la importancia del fenómeno, ya que supone un cambio tanto en las sustancias mismas como en los patrones de su consumo e incluso en el perfil epidemiológico de los consumidores, todo lo cual conlleva la necesidad de actualizar los conocimientos sobre el abordaje de las posibles complicaciones médicas y psicopatológicas (Kersten y McLaughlin, 2014).

Referencias

- Davey, Z., Schifano, F., Corazza, O., Deluca, P. y Psychonaut Web Mapping Group. (2012). e-Psychonauts: conducting research in online drug forum communities. *Journal of Mental Health*, 21, 386-94.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2015). Encuesta sobre alcohol y drogas en la población general en España (EDADES 2013/2014). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Dolengevich-Segal, H., Rodríguez-Salgado, B., Gómez-Arnau, J., Rabito-Alcón, M. F. y Correas-Lauffer, J. (2014). Psychoactive substance use in the Internet era. *Revista de Patología Dual*, 1, 3-9.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2015). New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Jünger, E. (1987). Visita a Godenholm. Madrid: Alianza editorial (trabajo original publicado en 1952).
- Kersten, B. P. y McLaughlin, M.E. (2015). Toxicology and management of novel psychoactive drugs. *Journal of Pharmacy Practice*, 28, 50-65. doi: 10.1177/0897190014544814.
- Siddiqi, S., Verney, C., Dargan, P. y Wood, D. M. (2015). Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 53, 54-59. doi: 10.3109/15563650.2014.983239.
- Szerman, N., Martínez-Raga, J., Peris, L., Roncero, C., Basurte, I., Vega, P. y Casas, M. (2013). Rethinking Dual Disorders/Pathology. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 12, 1-10. doi: 10.1097/ADT.0b013e31826e7b6a.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2013). The Challenge of New Psychoactive Substances. Disponible en: http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf
- Volkow, N. (2001). Drug abuse and mental illness: progress in understanding comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1181-1183.
- Wood, D. M., Sedefov, R., Cunningham, A., Dargan, P. I. (2015). Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 53, 85-92. doi: 10.3109/15563650.2015.1004179.



EFICACIA PARA SENTIRSE EFICACIA



FARMACOCINÉTICA^{1,2}



EFICACIA¹



SIN SUPLEMENTACIÓN ORAL³



MONOTERAPIA^{1,4,5}



TOLERABILIDAD CONTRASTADA^{3,6-9*}



SIN METABOLISMO HEPÁTICO³



CLARIDAD DE PENSAMIENTO¹⁰⁻¹³



FLEXIBILIDAD DE PAUTA POSOLÓGICA³



En España no se comercializa la presentación de 25 mg.

*Para más información sobre efectos adversos consultar apartado 4.8 de la Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. XEPLION 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. XEPLION 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** XEPLION 50 mg. Cada jeringa precargada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. XEPLION 75 mg. Cada jeringa precargada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. XEPLION 100 mg. Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. XEPLION 150 mg. Cada jeringa precargada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** XEPLION está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, XEPLION puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Se recomienda iniciar XEPLION con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. El ajuste de la dosis de mantenimiento se puede hacer mensualmente. Al realizar ajustes de la dosis, se deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de XEPLION (ver sección 5.2), dado que el pleno efecto de las dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses. *Cambio desde paliperidona oral o risperidona oral.* El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con XEPLION. XEPLION debe iniciarse según se describe al principio de la sección 4.2 anterior. *Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada.* Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con XEPLION en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, XEPLION se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana incluyendo las inyecciones intramusculares (día 1 y 8, respectivamente) según se describe en la sección 4.2 anterior. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de acción prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de XEPLION según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y XEPLION necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario

Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de XEPLION
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de XEPLION, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Tal y como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se ha de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (SEP). **Dosis omitidas. Medidas para evitar la omisión de dosis.** Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de XEPLION se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de esta dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las siguientes después del régimen de iniciación. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual. Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de XEPLION (día 8 ± 4 días), el momento de iniciación recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (<4 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de XEPLION de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de XEPLION, reanude la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (>7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de XEPLION, inicie la administración según los pautas recomendadas para la iniciación de XEPLION recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas).** Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de XEPLION es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones o intervalos mensuales. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 semanas a 6 meses).** Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de XEPLION, la recomendación es la siguiente: **Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente, 2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8), 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Para los pacientes estabilizados con 150 mg:** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de una dosis de 100 mg, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de XEPLION, inicie la administración según los pautas recomendadas para la iniciación de XEPLION recogidas anteriormente. **Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada > 65 años. En general, la dosis recomendada de XEPLION en los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (ver **Insuficiencia renal** más adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal). **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado XEPLION sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar XEPLION con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. XEPLION no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática.** Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes. **Otras poblaciones especiales.** No se recomienda ajustar la dosis de XEPLION por motivos de sexo, raza o tabaquismo. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XEPLION en niños < 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** XEPLION se utiliza únicamente para uso intramuscular. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas. La dosis no se debe administrar por vía intravascular o subcutánea. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar del glúteo al deltoides (y viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el malestar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de XEPLION, ver prospecto (información destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario). **Administración en el músculo deltoides.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de XEPLION en el músculo deltoides viene determinada por el peso del paciente. En los pacientes ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de XEPLION en el músculo glúteo es el de una aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glútea. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave.** XEPLION no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener

precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertensión, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. **Discinesia tardía.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.** Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluido XEPLION. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones ($< 1/10.000$ pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará discontinuar el tratamiento con XEPLION si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) se debe discontinuar el tratamiento con XEPLION y controlar los niveles de GB hasta la recuperación. **Hiper glucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente durante el tratamiento con paliperidona. En algunos casos, se ha notificado un aumento de peso previo que puede ser un factor de predisposición. Se ha notificado en muy raras ocasiones la asociación con cetoadicosis y en raras ocasiones con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido XEPLION, se les deben monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. **Aumento de peso.** Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de XEPLION. El peso debe controlarse regularmente. **Hiperproliferación.** Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina. **Hipotensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-bloqueante. Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipotensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. XEPLION debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). **Convulsiones.** XEPLION debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. **Insuficiencia renal.** Las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y por tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. XEPLION no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (dase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** No se ha estudiado XEPLION en pacientes de edad avanzada con demencia. XEPLION se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de padecer ésta. La experiencia con risperidona citada más adelante se considera válida también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1% con placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir XEPLION a los pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroleptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, abnормación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Priapismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 3 a 4 horas. **Regulación de la temperatura del organismo.** Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja proceder con especial cautela cuando se prescriba XEPLION a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciban medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con XEPLION y adoptar medidas preventivas. **Efecto antiemético.** Se observó un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de enfermedades como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de XEPLION en un vaso sanguíneo. **Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-1-adrenérgico, como XEPLION (ver sección 4.8). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa-1-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir XEPLION con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej., mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Possibilidad de que XEPLION afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), XEPLION debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p. ej., ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con el alcohol. Paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sople todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra XEPLION con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, hipnóticos. Se recomienda precaución cuando se administre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoínas o butirofenonas, tioridazoles o LRS, tramadol, mefloquina, etc.). La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato. No se ha realizado ningún estudio de interacción entre XEPLION y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética. **Possibilidad de que otros medicamentos afecten a XEPLION.** Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vitro* ni *in vivo* de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37% de la media de la C_{max} y del AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de XEPLION, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de XEPLION, si es necesario. La administración concomitante de una sola dosis de un comprimido de paliperidona oral de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos

de dialproprer sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de XEPLION. Esta interacción no se ha estudiado con XEPLION. **Uso concomitante de XEPLION y risperidona.** Risperidona administrada por vía oral o intramuscular se metaboliza en un grado variable a paliperidona. Se debe proceder con cautela en caso de administración concomitante de risperidona o paliperidona oral con XEPLION. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral no fueron teratógenos en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. XEPLION no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. **Lactancia.** Paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. XEPLION no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a XEPLION. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estas, la acatisia y la sedación/somnolencia parecían estar relacionadas con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todas las RAMs notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con XEPLION. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1000 a <1/100), *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000), *muy raras* (<1/10.000), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones	infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oídos, infección de ojos, otidialgia, celulitis, acrodermatitis, absceso subcutáneo	oncomicosis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		disminución del recuento de glóbulos blancos, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis ^a , neutropenia, trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica ^a		
Trastornos endocrinos	hiperprolactinemia ^a		secreción inapropiada de la hormona antidiurética	presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, aumento de los triglicéridos en sangre	diabetes mellitus ^a , hipersensibilidad, aumento del apetito, anorexia, disminución del apetito, aumento del colesterol en sangre	intoxicación por agua ^a , cetoadicidosis diabética ^a , hipoglucemia, polidipsia		
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^a	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	embotamiento afectivo ^a , anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	parkinsonismo ^a , acatisia ^a , sedación/somnolencia, distonía ^a , mareos, discinesia ^a , temblor	discinesia tardía, convulsión ^a , síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, coma diabético ^a , trastorno del equilibrio, coordinación anormal ^a , titubeo de la cabeza ^a	
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma ^a , trastornos del movimiento del ojo, giros de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acúfenos, dolor de oído			
Trastornos cardíacos	bradicardia, taquicardia	fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal		
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	embolismo pulmonar ^a , trombosis venosa, isquemia ^a , rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, congestión pulmonar, sibilancias, dolor faringolaringeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño ^a , hiperventilación ^a , neumonía por aspiración ^a , congestión del tracto respiratorio distal ^a		
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas	malestar abdominal, gastroenteritis, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, obstrucción del intestino ^a , íleo, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, dislagia, queilitis ^a		
Trastornos hepato-biliares	aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia ^a		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	urticaria, prurito, alopecia, ecema, sequedad de la piel, eritema, acné	angioedema ^a , erupción debida al medicamento, hiperqueratosis, decoloración de la piel ^a , dermatitis seborreica ^a , cropa		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético, dolor de espalda	espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, dolor de cuello, artalgia	rabdomiólisis ^a , aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, anomalía postural ^a , inflamación de las articulaciones, debilidad muscular	retención urinaria	
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria			
Embarazo, parto y enfermedades perinatales			síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6) ^b		

Trastornos del aparato reproductivo y de la mama			disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, retraso en la menstruación, trastornos menstruales ^a , ginecomastia, galactorea, disfunción sexual, secreción vaginal	pruripismo ^a , dolor de las mamas, molestia de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección		edema facial, edema ^a , alteración de la marcha, dolor de pecho, malestar de pecho, malestar, endurecimiento	hipotermia, disminución de la temperatura corporal ^a , escalofríos, aumento de la temperatura corporal, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos ^a , absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección ^a , hematoma en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

^aReferido a "hiperprolactinemia" a continuación. ^bReferido a "síntomas extrapiramidales" a continuación. ^cEn ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con XEPLION comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,47% en todos los pacientes tratados con XEPLION. ^dInsomnio incluye: insomnio inicial, insomnio medio; **Convulsión incluye:** convulsión del gran mal; **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fovea. **Trastornos menstruales incluyen:** menstruación irregular, oligomenorrea. ^eNo se observaron en estudios clínicos de XEPLION pero sí en la experiencia tras la comercialización con paliperidona.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. Además de las reacciones adversas anteriormente mencionadas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de risperidona, las cuales se espera que aparezcan con XEPLION. **Trastornos del sistema nervioso:** trastorno cerebrovascular. **Trastornos oculares:** síndrome del iris flácido (intraoperatorio). **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** estertores. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** (observadas con la formulación inyectable de risperidona): necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección. **Descripción de algunas reacciones adversas. Reacción anafiláctica.** Durante la experiencia post comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de XEPLION en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral. **Reacciones en el lugar de la inyección.** La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificada con mayor frecuencia fue el dolor. La mayoría de estas reacciones se notificaron con gravedad de leve a moderada. Las evaluaciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basadas en una escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fases 2 y 3. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que las correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiramidales (SEP).** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), catátesis (incluye acatisia, inquietud, hiperkinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambres musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotónos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzadamente su origen en el trastorno extrapiramidal. **Aumento de peso.** En el estudio de 13 semanas de duración que incluyó un régimen de dosificación inicial de 150 mg, la proporción de sujetos con un aumento anormal de peso ≥7% mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5% en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6%, 8%, y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de XEPLION, respectivamente. Durante el periodo abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de prevención de recaídas a largo plazo, el 12% de los pacientes tratados con XEPLION cumplieron este criterio (aumento de peso de ≥7% desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del periodo abierto fue de +0,7 (4,7) kg. **Hiperprolactinemia.** En ensayos clínicos, se observaron medianas de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron XEPLION. Las reacciones adversas que pueden seguir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en <1% de los sujetos. **Efectos de clase.** Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y Torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezarse inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: psicofarmacológicos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13. XEPLION contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos α₁ y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos α₂. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D₂ potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Eficacia clínica. Tratamiento agudo de la esquizofrenia.** La eficacia de XEPLION en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de dosis fija, a corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) en pacientes adultos ingresados con recidiva aguda que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de XEPLION en estos estudios se administraron en los días 1, 8, y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y, además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos orales adicionales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con XEPLION. El criterio principal de eficacia del estudio se definió como una reducción de las puntuaciones totales de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un inventario multi-elemento validado compuesto por cinco factores destinados a evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, el pensamiento desorganizado, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. La función se evaluó mediante la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). La PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del comportamiento: las actividades socialmente útiles (incluidas el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos y agresivos. En un estudio de 13 semanas de duración (n=636) que comparó tres dosis fijas de XEPLION (inyección inicial en el deltoides de 150 mg seguida por tres dosis en el glúteo o en el deltoides de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de XEPLION fueron superiores a placebo en términos de la mejoría de la puntuación total de la PANSS. En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntea-

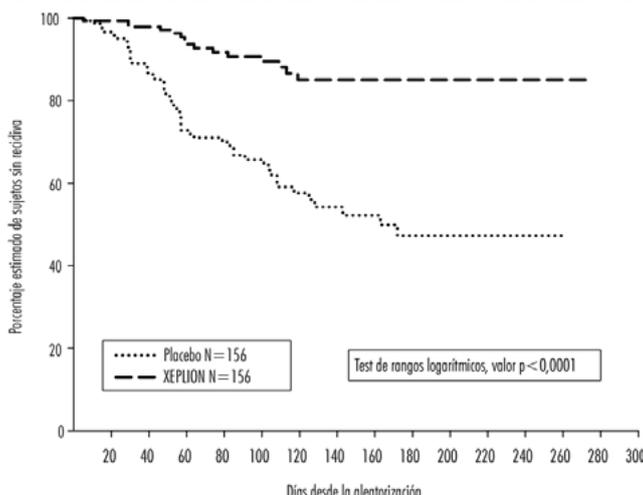
ción de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejoría de la PANSS, que se observaron ya en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de XEPLION en el día 8. Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de XEPLION, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

Puntuación total de la escala de los síntomas positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n=160	n=155	n=161	n=160	n=160
Media basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)	88,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	-	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor p (frente a placebo)	-	0,034	-	<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n=132	n=129	n=93	n=94	n=30
Media basal (DE)	92,4 (12,55)	-	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-4,1 (21,01)	-	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor p (frente a placebo)	-	-	0,193	0,019	-
R092670-PSY-3004	n=125	n=129	n=128	n=131	-
Media basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	-
Variación media (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	-
Valor p (frente a placebo)	-	0,015	0,017	<0,001	-
R092670-SCH-201	n=66	n=63	n=68	n=68	-
Media basal (DE)	87,8 (13,90)	-	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	-
Variación media (DE)	6,2 (18,25)	-	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	-
Valor p (frente a placebo)	-	-	0,001	<0,0001	-

*En el estudio R092670-PSY-3007, se administró una dosis de iniciación de 150 mg a todos los sujetos de los grupos de tratamiento con XEPLION el día 1 y, a partir de entonces, la dosis asignada. Nota: un cambio negativo de la puntuación denota mejoría.

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia. La eficacia de XEPLION en el mantenimiento del control de los síntomas y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia se determinó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no oncos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la readivida, y un periodo de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, las dosis de XEPLION fueron 25, 50, 75 y 100 mg administrados mensualmente; la dosis de 75 mg solamente estaba permitida en la extensión abierta de 52 semanas. Inicialmente, los sujetos recibieron dosis flexibles (25-100 mg) de XEPLION durante un periodo de transición de 9 semanas de duración, seguido de un periodo de mantenimiento de 24 semanas, en el que los sujetos debían tener una puntuación PANSS ≤ 75 . Los ajustes de la dosis sólo se permitieron en las primeras 12 semanas del periodo de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados a XEPLION (media de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o a placebo (media de la duración de 105 días [intervalo de 8 días a 441 días]) hasta que experimentaran una recidiva de los síntomas de la esquizofrenia en la fase doble ciego de duración variable. El ensayo se suspendió antes de tiempo por motivos de eficacia, dado que se observó un tiempo significativamente más largo hasta la recidiva ($p < 0,0001$, Figura 1) en los pacientes tratados con XEPLION en comparación con el placebo (cociente de riesgos = 4,32; IC 95%: 2,4-7,7).

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (arqueo de análisis intermedio oro intención de tratar)



Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con XEPLION en los diferentes grupos de la población pediátrica en esquizofrenia. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción y distribución.** Palmitato de paliperidona es el fármaco en forma de éster de paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de la paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de T_{max} de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses. Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg a 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} un 28% superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en los deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de XEPLION se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de XEPLION fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25 mg a 150 mg, y menos que proporcional a la dosis en el caso de la C_{50} para dosis superiores a 50 mg. El promedio del pico en el estado estacionario: a través del ratio para una dosis de 100 mg de XEPLION fue de 1,8 después de la administración en el glúteo y de 2,2 después de la administración en el deltoides. La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de XEPLION a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días. La biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona tras la administración de XEPLION es del 100%. Tras la administración de palmitato de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, de modo que se alcanza un cociente de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6-1,8. La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74%. **Biotransformación y eliminación.** Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C^{14} , el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que paliperidona no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios *in vitro* se señaló que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de paliperidona, no hay datos *in vivo* que demuestren que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. En estudios *in vitro* se ha demostrado que paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a altas concentraciones. No existen datos de estudios *in vivo* y se desconoce la importancia clínica. **Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada en comparación con paliperidona oral de liberación prolongada.** XEPLION está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un periodo mensual, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra a diario. El régimen de iniciación de XEPLION (150 mg/100 mg en el músculo deltoides en el día 1/día 8) ha sido diseñado para alcanzar rápidamente las concentraciones de estado estacionario de paliperidona al iniciar el tratamiento sin necesidad de administrar suplementos orales. En términos generales, los niveles plasmáticos globales de iniciación con XEPLION se encontraron

dentro del intervalo de exposición observado con entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de XEPLION permitió a los pacientes permanecer dentro de este margen de exposición de entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada incluso en los días de concentración mínima previos a la dosis (días 8 y 36). Debido a la diferencia en la mediana de los perfiles farmacocinéticos entre los dos medicamentos, se debe tener precaución al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque XEPLION no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a los de individuos sanos. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** La eliminación de una sola dosis de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye si la hace el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve ($CrCl = 50 < 80$ ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ($CrCl = 30 < 50$ ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave ($CrCl = 10 < 30$ ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC_{0-24}) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base del número limitado de observaciones con XEPLION en sujetos con insuficiencia renal leve y de los resultados de las simulaciones farmacocinéticas, se recomienda administrar una dosis reducida (ver sección 4.2). **Población de edad avanzada.** No se recomienda ajustar la dosis únicamente en función de la edad. Sin embargo, puede ser necesario realizar el ajuste de la dosis debido a las disminuciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad (ver Insuficiencia renal más arriba y la sección 4.2). **Peso.** Los estudios farmacocinéticos con palmitato de paliperidona han demostrado unas concentraciones plasmáticas de paliperidona algo menores (entre el 10% y el 20%) en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes con un peso normal (ver sección 4.2). **Raza.** En el análisis farmacocinético de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de XEPLION. **Sexo.** No se han observado diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres. **Tabaquismo.** Según estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2; por lo tanto, el consumo de tabaco no debería afectar a la farmacocinética de paliperidona. Un análisis farmacocinético de la población basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada mostró una exposición ligeramente más baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica. No se evaluó el tabaquismo con XEPLION. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de los crios. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las ratas cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinogénico de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rato) y los de adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperproliferación. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20. Polietilenglicol 4000. Ácido cítrico monohidratado. Fosfato ácido disódico anhídrido. Fosfato diácido de sodio monohidratado. Hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (dídico-olefina-copolímero) con un tapón de tipo émbolo, tope trasero y un protector para la punta (goma de brombutilo) con una aguja de seguridad del calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad del calibre 23 de 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm). Tamaños de envase: El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Presentaciones y precios.** XEPLION 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 197,72 €, PVP: 243,63 €, PVP (IVA): 253,38 €. XEPLION 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 287,86 €, PVP: 338,77 €, PVP (IVA): 352,32 €. XEPLION 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 345,43 €, PVP: 396,34 €, PVP (IVA): 412,19 €. XEPLION 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 449,06 €, PVP: 499,97 €, PVP (IVA): 519,97 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Aparición reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** XEPLION 50 mg: EU/1/11/672/002. XEPLION 75 mg: EU/1/11/672/003. XEPLION 100 mg: EU/1/11/672/004. XEPLION 150 mg: EU/1/11/672/005. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 04 de marzo de 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2014. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



Bibliografía:

- Pandino GJ, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30: 235-244.
- Santoni MN et al. Population Pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48 (9): 585-600.
- Ficha Técnica de Xeplion®.
- Mesones Peral JE et al. Comparative analysis of the prevention of relapse in psychotic patients following the introduction of Paliperidone Palmitate. XVI Congreso Mundial de Psiquiatría. Madrid, España, 14-18 de septiembre de 2014. Póster 309.
- Benito A et al. Outcomes económicos del tratamiento con palmitato de paliperidona: Dos años de seguimiento. XVI Congreso Mundial de Psiquiatría. Madrid, España, 14-18 de septiembre de 2014. Póster 393.
- Jones MP et al. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2010; 48 (6): 383-399.
- Manzano Callejo JM et al. Antipsicóticos atípicos, esquizofrenia y síndrome metabólico. Póster presentado en el XVII Congreso Nacional de Psiquiatría. Sevilla, 2013.
- Bergmans P, et al. Flexibly dosed paliperidone palmitate in non-acute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with long-acting injectable risperidone. Póster presentado en el Congreso DGPPN, 27-30 de noviembre de 2013, Berlín, Alemania, Póster P-06 (sesión P-06).
- Montalvo I et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 28: 46-49.
- Schreiner A. Paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia - Treatment response, safety and tolerability: a prospective flexible dose study in patients previously unsuccessfully treated with oral antipsychotics. Póster presentado en congreso internacional del Royal College of Psychiatrists, 2-5 de julio de 2013, Edimburgo, Reino Unido.
- Vázquez JM, et al. Evolución de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y la Udvalgskliniske Undersøgelser (UKU) en pacientes con trastorno por uso de sustancias y diagnóstico adicional en el espectro psicótico: "Palmitato de Paliperidona versus antipsicóticos orales / R.L.L.". Póster presentado en el XVII Congreso Nacional de Psiquiatría. Sevilla, 2013.
- Schreiner A, et al. Paliperidone palmitate - Impact on negative, disorganized and depressive symptoms, subjective well-being and patient satisfaction in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotics. Póster presentado en el congreso DGPPN, 27-30 de noviembre de 2013, Berlín, Alemania, póster P006 (sesión P-08).
- Hargarter L, et al. Functional outcomes with once monthly paliperidone palmitate in acute and non-acute patients with schizophrenia: data from a prospective flexible dose study in patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotics. Póster presentado en el congreso del Royal College of Psychiatrists's International, 2-5 de julio de 2013, Edimburgo, Reino Unido.

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. Enfatice y resuma sólo las observaciones más importantes. Adiciones 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 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.

Reducir para ganar



Único fármaco indicado para la
reducción del consumo de alcohol²

(2) Ficha técnica Selincro 2013



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Selincro 18 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido recubierto con película contiene 18,06 mg de nalmefero (como dihidrato de hidrocloreuro). **Excipiente con efecto conocido:** cada comprimido recubierto con película contiene 60,68 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con

película de color blanco, ovalado, biconvexo, de 6,0 x 8,75 mm y grabado con "S" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Selincro está indicado para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia del alcohol que presentan un nivel de consumo de alcohol de alto riesgo (NCR) [ver sección 5.1], sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Selincro solo se debe prescribir junto con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. El tratamiento con Selincro se debe iniciar únicamente en los pacientes que mantienen un NCR alto dos semanas después de la evaluación inicial. **4.2 Posología y forma de administración** **Posología** En la visita inicial, se deben evaluar el estado clínico, la dependencia del alcohol y el nivel de consumo de alcohol del paciente (según el paciente). Por lo tanto, se debe solicitar al paciente que registre su consumo de alcohol durante aproximadamente dos semanas. En la siguiente visita, se puede iniciar el tratamiento con Selincro en los pacientes que mantienen un NCR alto, (ver sección 5.1) durante este periodo de dos semanas, junto con una intervención psicosocial dirigida a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. Durante los ensayos clínicos pivotaes la principal mejoría se observó durante las 4 primeras semanas. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de mantener farmacoterapia con regularidad (p. ej., mensual) (ver sección 5.1). El médico debe seguir evaluando la evolución del paciente en cuanto a la reducción del consumo de alcohol, el funcionamiento general, la adherencia al tratamiento y los posibles efectos adversos. Se dispone de datos clínicos para el uso de Selincro en condiciones controladas y aleatorizadas para un periodo de 6 a 12 meses. Se recomienda precaución al prescribir Selincro durante más de 1 año. Selincro se toma a demanda: cada día que el paciente perciba un riesgo anticipado de consumo de alcohol debe tomar un comprimido, preferiblemente 1-2 horas antes del momento de consumo. Si el paciente ha empezado a beber alcohol sin haber tomado Selincro, el paciente debería tomar un comprimido lo antes posible. La dosis máxima de Selincro es un comprimido al día. Selincro se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). **Poblaciones especiales** **Población de edad avanzada (≥ 65 años de edad)** No se recomienda el ajuste de la dosis para este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal** No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática** No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Selincro en niños y adolescentes de < 18 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1). **Forma de administración** Selincro es un medicamento que se administra por vía oral. El comprimido recubierto con película se debe tragar entero. El comprimido recubierto con película no se debe dividir ni aplastar porque el nalmefero puede provocar sensibilización cutánea en contacto directo con la piel (ver sección 5.3). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes en tratamiento con agonistas opioides (como analgésicos opioides, opioides para terapia de sustitución con agonistas opioides (por ejemplo metadona) o agonistas parciales (por ejemplo buprenorfina)) (ver sección 4.4). Pacientes con una actual o reciente adicción a opiáceos. Pacientes con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos. Pacientes con sospecha de uso reciente de opiáceos. Pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación de Child-Pugh). Pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min por 1,73 m²). Pacientes con historia reciente de síndrome de abstinencia del alcohol agudo (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Selincro no está indicado en pacientes cuyo objetivo terapéutico sea la abstinencia inmediata. La reducción del consumo de alcohol es un objetivo intermedio en el camino hacia la abstinencia. **Administración de opiáceos** En una situación de urgencia en la que se deban administrar opiáceos a un paciente que toma Selincro, la cantidad de opiáceo requerida para lograr el efecto deseado puede ser superior a la habitual. El paciente se debe someter a un estricto control para detectar síntomas de depresión respiratoria como consecuencia de la administración de opiáceos, así como otras reacciones adversas. Si se precisan opiáceos en una urgencia, la dosis siempre se debe ajustar de forma individual. Si se requieren dosis excepcionalmente altas, será necesaria una estrecha observación. El tratamiento con Selincro se debe interrumpir temporalmente 1 semana antes del uso previsto de opiáceos (p. ej., cuando se vayan a utilizar analgésicos opioides en una intervención quirúrgica programada). El médico prescriptor deberá advertir a los pacientes de la importancia de informar a su médico de la última toma de Selincro en caso de que sea necesario el uso de opiáceos. Se debe tener precaución cuando se utilicen medicamentos que contengan opiáceos (p. ej., antitúxicos, analgésicos opioides (ver sección 4.5)). **Comorbilidad. Trastornos psiquiátricos** Se han registrado efectos psiquiátricos en estudios clínicos (ver sección 4.8). Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos no asociados al inicio del tratamiento con Selincro, y/o que no son transitorios, el médico prescriptor deberá considerar otras causas de los síntomas y valorar la necesidad de continuar el tratamiento con Selincro. Selincro no se ha investigado en pacientes con enfermedad psiquiátrica inestable. Se debe proceder con precaución al prescribir Selincro a pacientes con comorbilidad psiquiátrica presente como el trastorno depresivo mayor. **Trastornos convulsivos** Se dispone de experiencia limitada en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos, incluidas las convulsiones por abstinencia de alcohol. Se recomienda precaución si se inicia un tratamiento para reducir el consumo de alcohol en estos pacientes. **Insuficiencia renal o hepática** Selincro se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina predominantemente por la orina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba Selincro a pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada, por ejemplo, realizando controles más frecuentes. Se debe proceder con precaución al prescribir Selincro a pacientes con valores altos de ALAT o ASAT (> 3 veces el LSN), ya que estos pacientes fueron excluidos del programa de desarrollo clínico. **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)** Se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Selincro en pacientes ≥ 65 años de edad con dependencia del alcohol. Se debe tener precaución al prescribir Selincro a pacientes ≥ 65 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.2). **Otros** Se recomienda precaución si Selincro se administra conjuntamente con un inhibidor potente de la enzima UGT2B7 (ver sección 4.5). **Lactosa** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica *in vivo*. Según estudios *in vitro*, no se prevén interacciones clínicamente relevantes entre el nalmefero, o sus metabolitos, y medicamentos administrados simultáneamente metabolizados por las enzimas más comunes CYP450 y UGT o transportadores de membrana. La administración conjunta con medicamentos que sean inhibidores potentes de la enzima UGT2B7 (p. ej., diclofenaco, fluconazol, acetato de medroxiprogesterona, ácido meclofenámico) puede aumentar significativamente la exposición a nalmefero. Es improbable que esto suponga un problema con el uso ocasional, pero si se inicia un tratamiento a largo plazo simultáneo con un inhibidor potente de la UGT2B7, no se puede descartar la posibilidad de un aumento en la exposición a nalmefero (ver sección 4.4). Por el contrario, la administración conjunta con un inductor de la UGT (p. ej., dexametasona, fenobarbital, rifampicina, omeprazol) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas subterapéuticas de nalmefero. Si se toma Selincro de manera simultánea con agonistas opioides (p. ej., algunos tipos de antitúxicos y antipalúdicos, determinados antiarrítmicos, y analgésicos opioides), puede que el paciente no se beneficie del agonista opioide. No existe ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante entre el nalmefero y el alcohol. Se produce un pequeño deterioro en la función cognitiva y psicomotora tras la administración de nalmefero. No obstante, el efecto de la combinación de nalmefero y alcohol no superó la suma de los efectos de cada uno de ellos por separado. El consumo simultáneo de alcohol y Selincro no previene los efectos de la intoxicación del alcohol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No hay datos o estos son limitados (menos de 300 resultados en embarazos) relativos al uso de nalmefero en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda Selincro durante el embarazo. **Lactancia** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que nalmefero/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si nalmefero se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con Selincro tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad** En estudios de fertilidad en ratas, no se observaron efectos de nalmefero sobre la fertilidad, el apareamiento, el embarazo o los parámetros espermáticos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se ha estudiado la influencia de nalmefero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Selincro puede provocar reacciones adversas como náuseas, mareo, insomnio y cefalea. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas, relacionadas con el inicio del tratamiento y tuvieron una corta duración. La influencia de Selincro sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Más de 3.000 pacientes han sido expuestos a nalmefero en estudios clínicos. En general, el perfil de seguridad concuerda en todos los estudios clínicos realizados. Las frecuencias de las reacciones adversas en la Tabla 1 se calcularon basándose en tres estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo en pacientes con dependencia del alcohol (1.144 pacientes expuestos a Selincro a demanda y 797 expuestos a placebo a demanda). Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, mareo, insomnio y cefalea. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas, estuvieron relacionadas con el inicio del tratamiento y tuvieron una corta duración. En los estudios clínicos se comunicaron estados confusionales y, en raras ocasiones, alucinaciones y disociación. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas, estuvieron relacionadas con el inicio del tratamiento y tuvieron una corta duración (de unas pocas horas a unos pocos días). La mayoría de estas reacciones adversas se resolvieron con el tratamiento continuo y no recurrieron con la administración repetida. Si bien estos acontecimientos tuvieron generalmente una corta duración, podrían tratarse de psicosis alcohólica, síndrome de abstinencia alcohólica o enfermedad psiquiátrica comórbida. **Tabla de reacciones adversas** Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis** En un estudio en pacientes diagnosticados de ludopatía, se investigaron dosis de nalmefero de hasta 90 mg/día durante 16 semanas. En un estudio en pacientes con cistitis intersticial, 20 pacientes recibieron 108 mg/día de nalmefero durante más de 2 años. Se ha registrado la toma de una dosis única de 450 mg de nalmefero sin cambios en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria o la temperatura corporal. No se ha observado un patrón atípico de reacciones adversas en estos contextos, si bien la experiencia es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un tratamiento sintomático y someter al paciente a observación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del sistema nervioso utilizados en la dependencia del alcohol. Código ATC: N07BB05 **Mecanismo de acción** El nalmefero es un modulador del sistema opioide con un perfil definido de receptores μ , δ y κ . - Estudios *in vitro* han demostrado que el nalmefero es un ligando selectivo de los receptores opioides con actividad antagonista en los receptores μ y δ y actividad agonista parcial en el receptor κ . - Estudios *in vivo* han demostrado que el nalmefero reduce el consumo de alcohol, posiblemente como resultado de la modulación de las funciones corticomesolímbicas. Los datos de estudios no clínicos, estudios clínicos y literatura médica no indican ninguna forma de posible dependencia o abuso de Selincro. **Eficacia clínica y seguridad** En dos estudios de eficacia se evaluó la eficacia de Selincro en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol (DSM-IV). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de delirium tremens, alucinaciones, convulsiones, comorbilidad psiquiátrica significativa, o alteraciones significativas de la función hepática así como a aquellos que presentaban síntomas de abstinencia físicos apreciables en la selección o la aleatorización. La mayoría (80%) de los pacientes incluidos tenían un NCR alto o muy alto (consumo de alcohol > 60 g/día en hombres y > 40 g/día en mujeres según el NCR de alcohol de la OMS) en la selección, y de estos el 65% mantuvieron un NCR alto o muy alto entre la selección y la aleatorización. Ambos estudios fueron aleatorizados, a doble ciego, con grupos paralelos y controlados con placebo, y al cabo de 6 meses de tratamiento, los pacientes que recibieron Selincro se volvieron a aleatorizar para recibir placebo o Selincro durante un periodo de lavado final de 1 mes. La eficacia de Selincro también se evaluó en un estudio aleatorizado, a doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo y de 1 año de duración. En conjunto, en los estudios participaron 1.941 pacientes, de los cuales 1.144 fueron tratados con Selincro 18 mg a demanda. En la visita inicial se evaluaron el estado clínico, la situación social y el patrón de consumo de alcohol de los pacientes (según la información del paciente). En la visita de aleatorización, que tuvo lugar al cabo de 1 a 2 semanas se reevaluó el NCR, y se inició el tratamiento con Selincro junto con una intervención psicosocial (BRENDA) dirigida a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. Selincro se prescribió a demanda, y los pacientes lo tomaron, de promedio, aproximadamente la mitad de los días. La eficacia de Selincro se evaluó utilizando dos criterios de valoración principales: el cambio desde la visita basal al mes 6 en el número de días de consumo excesivo de alcohol (DCE) al mes y el cambio desde la visita basal al mes 6 en el consumo de alcohol total diario (CAT). Un DCE se definió como un día con un consumo ≥ 60 g de alcohol puro en hombres y ≥ 40 g en mujeres. Se produjo una reducción significativa del número de DCE y CAT en algunos pacientes en el periodo entre la visita inicial (selección) y la aleatorización debido a efectos no farmacológicos. En los estudios 1 (n = 579) y 2 (n = 655) 2, el 18% y el 33% de la población total, respectivamente, redujeron considerablemente su consumo de alcohol en el periodo comprendido entre la selección y la aleatorización. Con respecto a los pacientes con un NCR alto o muy alto en la visita basal, el 35% de los pacientes experimentaron mejorías debido a los efectos no farmacológicos en el periodo entre la visita inicial (selección) y la aleatorización. En la aleatorización, estos pacientes consumían una cantidad tan baja de alcohol que era poco el margen para seguir mejorando (efecto suelo). Por lo tanto, los pacientes que mantuvieron un NCR alto o muy alto en la aleatorización se definieron a posteriori como la población objetivo. En esta población post hoc, el efecto terapéutico fue mayor en comparación con el de la población total. La eficacia y relevancia clínicas de Selincro se analizaron en pacientes con un NCR alto o muy alto en la selección y la aleatorización. En la visita basal, los pacientes tenían, de promedio, 23 DCE al mes (11% de los pacientes tenían menos de 14 DCE al mes) y consumían 106 g/día. La mayoría de los pacientes tenían una dependencia del alcohol baja (55% con una puntuación de 0 a 13) o intermedia (36% con una puntuación de 14 a 21) según la Escala de Dependencia de Alcohol. **Análisis post-hoc de la eficacia en pacientes que mantuvieron un NCR alto o muy alto en la**

Tabla 1: Frecuencias de las reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio
	Frecuente	Trastorno del sueño
		Estado confusional
		Inquietud
		Libido disminuida (incluida la pérdida de libido)
No conocida	Alucinación (incluidas alucinaciones auditivas, alucinaciones táctiles, alucinaciones visuales y alucinaciones somáticas)	
		Disociación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo
		Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
		Tembor
		Alteración de la atención
		Parestesia
	Hipoestesia	
Trastornos cardiacos	Frecuente	Taquicardia
		Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Vómitos
		Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
		Astenia
		Malestar general
		Sensación anormal
Exploraciones complementarias	Frecuente	Peso disminuido

el grupo de placebo (n = 29). **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Selincro en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la dependencia del alcohol (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas Absorción** El nalmefeno se absorbe rápidamente tras una única administración oral de 18,06 mg, con una concentración máxima (C_{max}) de 16,5 ng/ml al cabo de aproximadamente 1,5 horas, y una exposición (AUC) de 131 ng*1h/ml. La biodisponibilidad oral absoluta de nalmefeno es del 41%. La administración de alimentos ricos en grasas aumenta la exposición total (AUC) en un 30% y la concentración máxima (C_{max}) en un 50%; el tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}) se retrasa 30 minutos (t_{max} es de 1,5 horas). Se considera poco probable que este cambio tenga relevancia clínica. **Distribución** La fracción media de nalmefeno unida a proteínas en plasma es de aproximadamente el 30%. El volumen de distribución (Vd/F) estimado es de aproximadamente 3200 l. Los datos de ocupación obtenidos en un estudio PET tras la administración diaria única y repetida de 18,06 mg de nalmefeno muestran un 94-100% de ocupación de los receptores 3 horas después de la administración, lo que indica que el nalmefeno atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. **Biotransformación** Tras la administración oral, el nalmefeno sufre un extenso y rápido metabolismo para formar su principal metabolito, el nalmefeno-3-O-glucurónido, siendo la enzima UGT2B7 la principal responsable de la conversión, y con las enzimas UGT1A3 y UGT1A8 como factores contribuyentes secundarios. Un pequeño porcentaje de nalmefeno se convierte en nalmefeno-3-O-sulfato por sulfatación y en nalmefeno por CYP3A4/5. El nalmefeno se convierte posteriormente en nalmefeno 3 O glucurónido y nalmefeno-3-O-sulfato. Se considera que los metabolitos no contribuyen con un efecto farmacológico significativo sobre los receptores opioides en humanos, salvo en el caso de nalmefeno-3-O-sulfato, que posee una potencia comparable a la de nalmefeno. No obstante, el nalmefeno-3-O-sulfato está presente a concentraciones inferiores al 10% de la de nalmefeno, por lo que es muy poco probable que constituya un factor contribuyente principal en el efecto farmacológico de nalmefeno. **Eliminación** El metabolismo por conjugación del glucurónido es el principal mecanismo de aclaramiento de nalmefeno, y la excreción renal es la principal vía de eliminación de nalmefeno y sus metabolitos. El 54% de la dosis total se elimina por la orina en forma de nalmefeno-3-O-glucurónido, mientras que el nalmefeno y sus otros metabolitos están presentes en la orina en cantidades inferiores al 3% cada uno. Se calcula que el aclaramiento oral de nalmefeno (CL/F) es de 169 l/h y la semivida de eliminación

Tabla 2: Resultados de los análisis de respondedores con datos agrupados de pacientes con un NCR alto o muy alto en la selección y la aleatorización

Respuesta*	Placebo	Nalmefeno	Odds ratio (IC del 95%)	Valor p
CAT R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 DCE ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a En el análisis se trata a los pacientes que abandonaron como no respondedores
b Reducción del CAT ≥ 70% respecto al valor basal en el mes 6 (período de 28 días)
c De 0 a 4 DCE/mes en el mes 6 (período de 28 días)

de 12,5 horas. De los datos de distribución, metabolismo y eliminación se desprende que el nalmefeno tiene un coeficiente de extracción hepática elevado. **Linealidad/No linealidad** El nalmefeno muestra un perfil farmacocinético lineal independiente de la dosis en el intervalo de dosis de 18,06 mg a 72,24 mg, con un aumento de 4,4 veces en la C_{max} y un aumento de 4,3 veces en el AUC_{0-24h} (en estado estacionario o caso). El nalmefeno no muestra diferencias farmacocinéticas importantes entre sexos, entre jóvenes y ancianos, o entre diferentes grupos étnicos. Sin embargo, el tamaño corporal parece afectar mínimamente al aclaramiento de nalmefeno (el aclaramiento aumenta cuanto mayor es el tamaño corporal), si bien se considera poco probable que tenga relevancia clínica. **Insuficiencia renal** No se dispone de datos tras la administración oral en pacientes con insuficiencia renal. La administración IV de 1 mg de nalmefeno en pacientes con insuficiencia renal grave produjo una exposición 1,6 veces mayor (AUC_{0-24h} ajustada por dosis), y una menor C_{max} (en un factor de aproximadamente 2,1 a 4,6) que en voluntarios sanos. La semivida de eliminación (26 horas) fue más larga que la de los voluntarios sanos (10 horas) (ver secciones 4.3 y 4.4). **Insuficiencia hepática** La administración de una dosis única de 18,06 mg de nalmefeno a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada aumentó la exposición respecto a la de los voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, la exposición aumentó 1,5 veces y el aclaramiento oral se redujo en aproximadamente un 35%. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la exposición aumentó 2,9 veces para el AUC y 1,7 veces para la C_{max}, mientras que el aclaramiento oral se redujo en cerca del 60%. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el t_{max} o la semivida de eliminación en ninguno de los grupos. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración oral de nalmefeno a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4). **Pacientes de edad avanzada** No se ha realizado ningún estudio específico con administración oral en pacientes de ≥ 65 años. Un estudio con administración IV indicó que no existen cambios relevantes en la farmacocinética en pacientes de edad avanzada en comparación con adultos más jóvenes (ver secciones 4.2 y 4.4). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** El nalmefeno ha mostrado potencial de sensibilización cutánea en el ensayo de ganglio linfático local en ratones tras la aplicación tópica. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en conejos, se observaron efectos en los fetos en términos de reducción de peso fetal y retraso en la osificación, pero no anomalías graves. La AUC a dosis máximas sin efecto adverso observado (NOAEL), para estos efectos fue inferior a la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. Se observó un aumento de la viabilidad natal y una disminución de la viabilidad posnatal de las crías en estudios de toxicidad prenatal y posnatal en ratas. Este efecto se consideró un efecto indirecto relacionado con la toxicidad materna. Los estudios en ratas han mostrado excreción de nalmefeno o sus metabolitos en leche. Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes Núcleo del comprimido** Celulosa microcristalina Lactosa anhídrica Crospovidona, tipo A Estearato de magnesio **Recubrimiento del comprimido** Hipromelosa Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisters transparentes de PVC/PVdC/aluminio en cajas de cartón. Tamaños de envases de 7, 14, 28, 42, 49 y 98 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** H. Lundbeck A/S Othellovej 9 DK-2500 Valby Dinamarca **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/12/815/001 7 comprimidos EU/1/12/815/002 14 comprimidos EU/1/12/815/003 28 comprimidos EU/1/12/815/004 42 comprimidos EU/1/12/815/005 98 comprimidos EU/1/12/815/006 49 comprimidos EU/1/12/815/007 14 comprimidos, tarjeta EU/1/12/815/008 28 comprimidos, tarjeta **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 25 de Febrero de 2013 **10. PRESENTACIÓN Y PRECIO PVP (IVA)** Selincro 18 mg, envase con 14 comprimidos. P.V.P 63,04 € P.V.P iva 65,57 € **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL** Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Con visado de inspección. Círculo de aportación reducida. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Mayo 2015 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Reducir para ganar



Único fármaco indicado para la
reducción del consumo de alcohol²

(2) Ficha técnica Selincro 2013

