



# Adicciones

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

ISSN 0214-4840



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

FINANCIADO POR:

SECRETARÍA DE ESTADO DE SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD  
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

2016 | Vol. 28 |

n. 3

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

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

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

**factor de impacto 2015: 1.780**

**editorial**

**Tratamiento del TDAH Dual: una Gota en el Desierto**

*The treatment of dual ADHD: a drop in the ocean*

RUTH CUNILL, XAVIER CASTELLS ..... 131

**originales / originals**

**Capacidad de predicción del inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI-R) en la evolución de los trastornos por uso de alcohol**

*Predictive Capacity of Cloninger's temperament and character inventory (TCI-R) in alcohol use disorder outcomes*

JOSÉ JUAN ÁVILA ESCRIBANO, MERCEDES SÁNCHEZ BARBA, AIDA ÁLVAREZ PEDRERO, ANA LÓPEZ VILLARREAL, JOAQUINA RECIO PÉREZ, MANUELA RODRÍGUEZ RODILLA, EULALIA FRAILE GARCÍA ..... 136

**Experiencias psicóticas atenuadas y consumo de sustancias en universitarios**

*Psychotic-like Experiences and Substance Use in College Students*

EDUARDO FONSECA-PEDRERO, JAVIER ORTUÑO-SIERRA, MERCEDES PAINO, JOSÉ MUÑIZ ..... 144

**Síntomas psicóticos persistentes después del uso abusivo prolongado de mefedrona: una serie de dos casos**

*Persistent psychotic symptoms after long-term heavy use of mephedrone: A two-case series*

PABLO BARRIO, MATTHEW GASKELL, JAVIER GOTI, SERGI VILARDELL, JOSEP MARIA FÀBREGAS ..... 154

**Análisis segmentario del pelo para detectar la exposición crónica a drogas psicoactivas**

*Segmental hair testing to disclose chronic exposure to psychoactive drugs*

EMILIA MARCHEI, ILARIA PALMI, SIMONA PICHINI, ROBERTA PACIFICI, ILEANA-RITA ANTON AIRALDI, JUAN ANTONIO COSTA ORVAY, JOAN GARCÍA SERRA, BARTOLOMÉ BONET SERRA, OSCAR GARCÍA-ALGAR ..... 158

**El alcoholismo y su abordaje desde una perspectiva ciudadana**

*Alcoholism and its treatment approach from a citizen perspective*

ANTONI GUAL, JOSÉ ÁNGEL ARBESÚ, JOSÉ ZARCO, HUGO LÓPEZ-PELAYO, LAIA MIQUEL, JULIO BOBES ..... 163

**revisión / review**

**Regular el juego para prevenir la adicción: hoy más necesario que nunca**

*Regulating gambling to prevent addiction: more necessary now than ever*

MARIANO CHÓLIZ, JERÓNIMO SAIZ-RUIZ ..... 174

## boletín de suscripción:

### ■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos .....

NIF ..... Profesión .....

Dirección ..... Nº ..... Piso .....

Tel. .... Población ..... D.P. .... Provincia .....

E-mail .....

### ■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2016

<b>España</b>	4 ejemplares y suplementos	50,00 €		suscripción particular
	4 ejemplares „	130,00 €		suscripción instituciones
	1 ejemplar	15,00 €		
	1 monográfico	20 €		
<b>Extranjero</b>	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](mailto:socidrogalcohol@socidrogalcohol.org)

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

## Tratamiento del TDAH Dual: una Gota en el Desierto

### *The treatment of dual ADHD: a drop in the ocean*

RUTH CUNILL \*, XAVIER CASTELLS\*\*.

\*Parc Sanitari Sant Joan de Déu-Numancia, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

\*\* Departamento de ciencias médicas, Grupo de investigación TransLab, Universitat de Girona, Girona, España.

**E**l Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en la infancia (Polanczyk et al., 2007). El TDAH puede persistir en la edad adulta en la mitad de los pacientes (Lara et al., 2009), con una prevalencia en esta población de entre 2,5 y 5% (Kessler et al., 2006, Simon et al., 2009). Algunos estudios sugieren que el TDAH incide negativamente a nivel académico, laboral, social, legal y familiar (Biederman et al. 2012; Klein et al. 2012; Manuzza et al. 2008). Además el TDAH en la infancia se ha asociado a un aumento del riesgo de consumo de sustancias en la adolescencia y en la edad adulta (Carach et al., 2011; Lee et al., 2011). El 15% de los pacientes adultos con TDAH pueden presentar un trastorno por uso de sustancias (TUS), según datos de estudios poblacionales (Kessler et al., 2006). La prevalencia de TUS encontrada en muestras clínicas es incluso más alta. Así, se ha descrito que a lo largo de la vida, hasta un 50% de los pacientes adultos con TDAH pueden presentar una dependencia de cannabis (Torgersen et al., 2006), un 45% un abuso o dependencia de alcohol (Biederman et al., 1998), un 40% una dependencia de nicotina (Pomerleau et al., 1995), un 21% una dependencia de cocaína (Lambert y Hartsough, 1998) y un 30% una dependencia de otras sustancias (Wilens, 2004). Así mismo, un 23% de los pacientes con TUS presentan un TDAH comórbido (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012).

Los pacientes con TDAH y TUS suelen tener un peor pronóstico que aquellos que presentan solamente uno de

los dos diagnósticos. Así, la presencia de TDAH en pacientes con TUS se ha asociado a un inicio más precoz del consumo de sustancias, a un mayor consumo y a una peor respuesta terapéutica (Pérez de los Cobos et al., 2014). Así mismo, la presencia de un TUS en pacientes con TDAH se ha asociado a un incremento del riesgo de conductas delictivas y de muerte por accidentes (Mannuzza et al., 2008; Dalsgaard et al., 2015).

Varias teorías han tratado de elucidar la relación entre el TDAH y el desarrollo de TUS. Esta asociación podría explicarse por la dificultad propia de los pacientes con TDAH para controlar los impulsos que podría llevar a un aumento del consumo de sustancias y, consecuentemente, a un incremento del riesgo de desarrollar un TUS (Urcelay y Dallery, 2012). También podría ser que los pacientes con TDAH utilicen las drogas de abuso para mitigar los síntomas de TDAH, y con el uso repetido de estas sustancias se desarrolle una dependencia a las mismas; es lo que se conoce como hipótesis de la automedicación (Khantjian, 1985; Wilens et al., 2007). En ambos casos, un tratamiento eficaz del TDAH podría disminuir el consumo de tóxicos y mejorar el TUS. Otros factores que se han implicado en la asociación entre TDAH y TUS son la presencia de un trastorno de conducta y el deterioro académico y social asociado al TDAH (Molina y Pelham, 2014).

Aunque la comorbilidad entre TDAH y TUS es habitual, poco se conoce acerca de la eficacia de las intervenciones farmacológicas y psicológicas tanto para el TDAH como para

---

*Recibido: Abril 2016; Aceptado: Abril 2016*

**Enviar correspondencia a:**

Ruth Cunill. Parc Sanitari Sant Joan de Déu-Numància, Calle Numància 7-9-13, 08029, Barcelona, España.

E-mail: rcunill@pssjd.org

el TUS en pacientes duales (Koesters et al., 2009; Pérez de los Cobos 2014), por lo que no es extraño que en la práctica clínica estos pacientes no acostumbren a recibir tratamiento para el TDAH (Grella et al., 2001; Rowe et al., 2004).

En relación al tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes duales, recientemente se ha publicado una revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de intervenciones farmacológicas para el TDAH realizados en pacientes con TDAH y dependencia de sustancias (Cunill et al., 2015). Se identificaron y incluyeron 13 estudios, con un total de 1.271 pacientes. La mayoría de los ECAs incluidos eran independientes y se realizaron en Estados Unidos. Las variables principales que se analizaron fueron la mejora de los síntomas del TDAH (evaluada por el investigador, autoevaluada por el paciente y evaluada globalmente), la abstinencia de sustancias (evaluada utilizando medidas objetivas tales como análisis de droga en orina o niveles de monóxido de carbono (CO) en aire espirado, autoreportada por el paciente y evaluada globalmente) y el abandono del tratamiento definido como la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo. Estos análisis se hicieron de manera conjunta para todas las intervenciones farmacológicas y para los distintos tipos de TUS estudiados (dependencia de nicotina, dependencia de cocaína, dependencia de anfetaminas, dependencia de cannabis, dependencia de alcohol, dependencia de opiáceos y TUS inespecífico). La calidad metodológica de los estudios incluidos fue considerada baja ya que en casi la mitad de ellos se determinó que el riesgo que los resultados estuvieran sesgados era alto, principalmente porque la tasa de abandono del estudio era elevada lo que obligaba a trabajar con numerosos datos imputados. Además, teniendo en cuenta que las intervenciones farmacológicas utilizadas para el tratamiento del TDAH poseen marcados efectos conductuales no se puede descartar que el enmascaramiento doble ciego de las intervenciones investigadas se hubiera roto y por lo tanto que se hubiera producido un sesgo de intervención y de detección. En cuanto a los resultados del meta-análisis se encontró que las intervenciones farmacológicas para el TDAH eran eficaces en la mejora de la gravedad de los síntomas de TDAH en pacientes con TUS (OR= 1.93, intervalo de confianza del 95% (IC 95%): de 1.40 a 2.66;  $p < 0,001$ ) tanto si el evaluador era el investigador como el paciente. Al estratificar los resultados de eficacia sobre los síntomas de TDAH por tipo de intervención farmacológica se encontró que el metilfenidato y la atomoxetina eran más eficaces que el placebo pero en cambio no se encontraron diferencias entre bupropion, pemolina o lisdexamfetamina y placebo.

Los resultados en función del tipo de TUS indicaron que el tratamiento farmacológico mejoraba los síntomas de TDAH en pacientes con dependencia de nicotina y de alcohol o en aquellos con un TUS inespecífico, pero no en los pacientes con una dependencia de cocaína, anfetaminas u opiáceos. En relación a la eficacia sobre el TUS, las intervenciones farmacológicas no demostraron mejorar la abstinencia de sustancias en comparación con el placebo (OR: 1,09; IC 95%: 0,84 a 1,40;  $p=0,529$ ) independientemente del tipo de intervención o de TUS. Estos resultados fueron congruentes para la abstinencia evaluada de manera objetiva y la abstinencia autoreportada por el paciente. Tampoco se encontraron diferencias entre las intervenciones farmacológicas y el placebo en el abandono del tratamiento (OR: 1,14, IC 95%: de 0,88 a 1,48,  $p=0,33$ ), independientemente del tipo de intervención o de TUS.

Existen al menos tres explicaciones posibles a estos resultados poco favorables y que podrían ser de ayuda en el diseño de futuros ECAs. La primera de ellas sería de tipo metodológico y estaría relacionada con la alta respuesta observada en los pacientes que recibieron placebo, lo que dificultaría la detección de un efecto terapéutico en el grupo que recibió tratamiento farmacológico. Esta alta respuesta en el grupo placebo podría obedecer al hecho que estos pacientes recibieron de forma concomitante tratamiento psicoterapéutico que podría tener un efecto positivo sobre los síntomas de TDAH y el consumo de sustancias (Pérez de los Cobos et al., 2014).

La segunda explicación podría ser que las dosis investigadas fueran insuficientes para el tratamiento de pacientes TDAH duales. En esta línea, recientemente, un ECA realizado en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína que evaluó la eficacia de dos dosis de sales mixtas de anfetaminas (60 y 80 mg/d) en comparación con placebo durante 13 semanas encontró que la disminución del consumo de cocaína a lo largo del estudio y la proporción de pacientes que conseguían estar abstinentes durante las últimas 3 semanas del estudio era mayor en el grupo que recibió 80 mg/d de MAS en comparación con el grupo que recibió 60 mg/d y el que recibió placebo (Levin et al., 2015). Otro ECA que comparó la eficacia de dosis altas de metilfenidato OROS (180 mg/d) con placebo durante 24 semanas en pacientes varones con TDAH y dependencia de anfetaminas encontró que el metilfenidato era más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas de TDAH, el consumo de anfetaminas y el abandono del tratamiento (Konstenius et al., 2014).

La tercera y última explicación intentaría dar una respuesta específica a los resultados observados sobre la abstinencia de sustancias. A pesar de que el TUS sería consecuencia del TDAH, no sería suficiente con una pequeña mejora de los síntomas de TDAH para que ello incidiera positivamente en una disminución del consumo de sustancias. Dos datos recientes apoyarían esta posible explicación. En primer lugar, un análisis secundario de un ECA que evaluó la eficacia del

metilfenidato OROS en combinación con parches de nicotina en pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina encontró que el metilfenidato lograba mayores tasas de abstinencia en los pacientes que presentaban una mayor mejora de los síntomas de TDAH (Nunes et al., 2013). En esta misma línea, el meta-análisis citado anteriormente también encontró una correlación positiva entre la abstinencia evaluada utilizando medidas objetivas y la eficacia sobre el TDAH, lo que apoyaría la hipótesis de que a mayor mejora de los síntomas de TDAH mayor abstinencia de sustancias de abuso (Cunill et al., 2015).

Aunque, como se ha comentado hasta ahora, la información acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico para el TDAH en pacientes duales es escasa, con importantes limitaciones metodológicas y con unos resultados más bien pobres, podría decirse que es una suerte de oasis de evidencia científica si lo comparamos con la información disponible sobre la eficacia del tratamiento del TUS en pacientes con TDAH dual. A este respecto sólo disponemos de estudios observacionales y de inferencias indirectas derivadas de estudios realizados en otras poblaciones. En la medida que el TDAH influye negativamente sobre el consumo de drogas de abuso no se pueden extrapolar los resultados obtenidos en poblaciones sin este trastorno por lo que es del todo imprescindible realizar estudios específicos en pacientes con TDAH y TUS. La situación acerca de las evidencias científicas disponibles sobre el tratamiento psicológico en pacientes con TDAH duales es, si cabe, aún más desalentadora que para el tratamiento farmacológico, pues no se dispone de ningún ECA de calidad que haya investigado la eficacia de la psicoterapia en pacientes duales con TDAH.

A estas alturas cabe preguntarse por el porqué de la escasez de ECAs en pacientes TDAH duales. Una explicación podría ser la falta de interés por parte de la industria farmacéutica en realizar estudios en pacientes complejos como los que presentan comorbilidades una vez ya se ha obtenido la autorización para el tratamiento, lo que probablemente obedece a la falta de incentivo para hacerlo pues las agencias reguladoras no lo exigen. Es más, la propia *European Drug Agency* (EMA) recomienda la exclusión de los pacientes con TUS de los ECA pivotaes de los nuevos medicamentos que se desarrollen para el tratamiento de pacientes con TDAH (EMA, 2010). No es de extrañar por lo tanto que abunden los ECA en pacientes con TDAH que en muchas ocasiones aportan información redundante y cuya verdadera razón de ser obedece fundamentalmente a cuestiones comerciales, al tiempo que carecemos de estudios en pacientes duales (Cunill et al., 2015; Storebo et al., 2015). En ausencia de financiación privada, los estudios con estos pacientes han de financiarse de manera independiente, con las dificultades que esto conlleva. Además, al tratarse de pacientes complejos, la alta probabilidad de obtener unos resultados poco favorables puede desalentar a los investigadores o las agencias públicas a realizar ECAs en esta población.

En resumen, los escasos estudios disponibles muestran que el tratamiento del TDAH en pacientes duales mejora modestamente los síntomas de TDAH, con un tamaño del efecto menor que el observado en pacientes que no presentan TUS (Cunill et al., 2016), sin mejorar el consumo de sustancias ni la retención en el tratamiento. La revisión de los estudios disponibles en pacientes con TDAH dual con motivo de la elaboración de la guía de práctica clínica para el tratamiento de la patología dual en población adulta (San y Arranz, 2016) ha permitido formular por primera vez recomendaciones terapéuticas para pacientes con TDAH y TUS. Basándonos en los resultados de esta revisión se ha llegado a la conclusión que se puede recomendar el tratamiento farmacológico para el TDAH para disminuir la gravedad de los síntomas de TDAH en pacientes con TDAH y TUS, aunque esta recomendación tendría un carácter débil por la baja calidad de los estudios disponibles. En cambio, no se puede recomendar el tratamiento con fármacos para el TDAH para disminuir el consumo de sustancias o el abandono del tratamiento. Tampoco se puede hacer ninguna recomendación en relación al tratamiento psicológico del TDAH ni del tratamiento del TUS en los pacientes con TDAH dual, ya que no existen ECAs que hayan investigado la eficacia de estas intervenciones en pacientes duales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

## Referencias

- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., Faraone, S. V. (2012). Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 941-50. doi: 10.4088/JCP.11m07529.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V., Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 15, 269-273.
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T., Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 9-21. doi: 10.1016/j.jaac.2010.09.019.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capellà, D. (2016). Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*, 233, 187-197. doi: 10.1007/s00213-015-4099-3.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capellà, D. (2015). Pharmacological treatment of attention deficit

- hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 29, 15-23. doi: 10.1177/0269881114544777
- Dalsgaard, S., Østergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*, 30, 2190-2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6
- EMA (2010). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of attentional deficit hyperactivity disorder (adhd). Recuperado de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/08/WC500095686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf)
- Grella, C. E., Hser, Y. I., Joshi, V., Rounds-Bryant, J. (2011). Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 189, 384-389
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V.,... Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716-723.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259-1264.
- Klein, R.G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry*, 69, 1295-1303. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271.
- Koesters, M., Becker, T., Kilian, R., Fegert, J. M., Weinmann (2009). Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 733-744. doi: 10.1177/0269881108092338.
- Konstenius, M., Jayaram-Lindström, N., Guterstam, J., Beck, O., Philips, B., Franck, J. (2014). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction*, 109, 440-449. doi: 10.1111/add.12369.
- Lambert, N. M., Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 533-544.
- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttenaere, K.,... Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, 65, 46-54. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.005.
- Lee, S. S., Humphreys, K. L., Flory, K., Liu, R., Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31, 328-341. doi: 10.1016/j.cpr.2011.01.006.
- Levin, F. R., Mariani, J. J., Specker, S., Mooney, M., Mahony, A., Brooks, D. J., Babb, D.,... Grabowski, J. (2015). Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 72, 593-602. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.41.
- Mannuzza, S., Klein, R.G., Moulton, J. L. 3rd. (2014). Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Research*, 160, 237-246. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.003.
- Molina, B. S. G., Pelham. (2014). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Substance Use Disorder: Developmental Considerations, Potential Pathways, and Opportunities for Research. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 607-639. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153722.
- Nunes, E. V., Covey, L. S., Brigham, G., Hu, M. C., Levin, F. R., Somoza, E. C., Winhusen, T. M. (2013). Treating nicotine dependence by targeting attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with OROS methylphenidate: the role of baseline ADHD severity and treatment response. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, 983-990. doi: 10.4088/JCP.12m08155.
- Pérez de los Cobos, J., Siñol, N., Pérez, V., Trujols, J. (2014). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 337-56. doi: 10.1111/bcp.12045
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W., Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7, 373-378.
- Rowe, C. L., Liddle, H. A., Greenbaum, P. E., Henderson, C. E. (2004). Impact of psychiatric comorbidity on treatment of adolescent drug abusers. *Journal of Substance Abuse*, 26, 129-140
- San, L., Arranz, B., Dual Pathology Clinical Practice Guide EG, Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L., Castells, X.,... Zorrilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi: 10.20882/adicciones.784.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult atten-

- tion-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 194, 204-211. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048827.
- Storebo, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M. , Skoog, M., Nilausen, T. D.,... Gluud, C. (2015). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*, 351, h5203. doi: 10.1136/bmj.h5203. Review.
- Torgersen, T., Gjervan, B., Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60, 38-43
- Urcelay, G. P., Dalley, J. W. (2012). Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 9, 173-197
- Van Emmerik-van Oortmerssen, K., Van de Glind, G., Van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 11-19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007
- Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C., Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *American Journal of Addiction*, 16 (Suppl 1), 14-21
- Wilens, T. E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 283-301.

# Capacidad de predicción del inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI-R) en la evolución de los trastornos por uso de alcohol

## *Predictive Capacity of Cloninger's temperament and character inventory (TCI-R) in alcohol use disorder outcomes*

JOSÉ JUAN ÁVILA ESCRIBANO\*, MERCEDES SÁNCHEZ BARBA\*\*, AIDA ÁLVAREZ PEDRERO\*, ANA LÓPEZ VILLARREAL\*, JOAQUINA RECIO PÉREZ\*, MANUELA RODRÍGUEZ RODILLA\*, EULALIA FRAILE GARCÍA\*.

\*Unidad de Alcoholismo. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). \*\*Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca.

### Resumen

**Objetivo:** se pretende investigar la capacidad de predicción del inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI-R) en la evolución de los trastornos por uso de alcohol. **Metodología:** Es un estudio longitudinal de 237 pacientes con trastornos por uso de alcohol, en tratamiento ambulatorio y seguimiento durante seis meses, cuya personalidad fue estudiada mediante el inventario TCI-R. Se analizó la puntuación de cada una de las dimensiones del inventario TCI-R en función de su situación (retención o abandono) al final del estudio. **Resultados:** La muestra presentaba puntuaciones elevadas en búsqueda de novedad (BN) y evitación del daño (ED) y baja en autodirección (AD), definidas, estas últimas, como prominentes. El grupo que abandonó presentaba una puntuación significativamente ( $p = .004$ ) más elevada en búsqueda de novedad (BN) que el grupo en seguimiento; además cuando la puntuación era superior al percentil 67 la probabilidad de abandonar era 1,07 veces superior. **Conclusiones:** El inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI-R) es un buen instrumento para predecir la evolución de los pacientes con trastorno por uso de alcohol y la dimensión búsqueda de novedad (BN) está fuertemente relacionada con el abandono terapéutico.

**Palabras clave:** dependencia alcohol; predicción; seguimiento; personalidad; temperamento; carácter.

### Abstract

**Objective:** to investigate the ability to predict the outcome of alcohol use disorders through Cloninger's temperament and character inventory (TCI-R). **Methods:** this is a prospective study consisting of 237 outpatients with alcohol use disorders who underwent follow-up treatment for 6 months and whose personality traits were studied using TCI-R. At the end of that period, the scores of each TCI-R trait were analyzed in terms of those who remained in treatment and those who dropped out. **Results:** The whole group scored highly in novelty seeking (NS) and harm avoidance (HA) and produced low scores in self-directedness (SD), these last traits are considered prominent. The drop-out group scored significantly ( $p = .004$ ) higher in novelty seeking (NS) than the follow-up group. Also, when the score was higher than the 67 percentile the likelihood of abandoning the treatment was 1.07 times higher. **Conclusions:** Cloninger's temperament and character inventory is a good instrument to predict the outcome of treatment of patients with alcohol use disorders and the novelty seeking (NS) dimension is strongly related to therapeutic drop-out.

**Keywords:** alcohol dependence; prediction; outcome; personality; temperament; character.

Recibido: September 2015; Aceptado: October 2015

#### Enviar correspondencia a:

Dirección: José Juan Ávila Escribano. C/ Toro, 84-90, 3º D. 37002-Salamanca.  
E-mail: avilaescribano@gmail.com.

Diferentes estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, han puesto de manifiesto que diversos factores influyen en la evolución de los trastornos por uso de alcohol, tales como variables sociodemográficas, características clínicas del trastorno, presencia de comorbilidad, tipo de personalidad, factores cognitivos como déficits en la toma de decisiones y tipo de tratamiento (Charney, Zikos y Gill, 2010; Dawson et al., 2005; De Wilde, Verdejo-García, Sabbe, Hulstijn y Dom, 2013).

Existe una estrecha relación entre los trastornos por uso de alcohol y los de personalidad que se manifiesta por la elevada frecuencia que ambos aparecen asociados. La prevalencia de esta asociación es muy variable y depende, primordialmente, del tipo de muestra estudiada. En muestras de pacientes con dependencia alcohólica que acuden a tratamiento, se ha encontrado que entre el 40-50% presenta un trastorno de personalidad (Echeburúa, Bravo de Medina y Aizpiri, 2007; Zikos, Gill y Charney, 2010). Sin embargo, los estudios de población general señalan que el 28,6 % de los sujetos con un trastorno por uso de alcohol, en los últimos doce meses, presentaba un trastorno de personalidad (Grant et al., 2004); mientras que el 42 % de los individuos con un trastorno de personalidad presentaba, a lo largo de la vida, dependencia del alcohol (Trull, Jahng, Tomko, Wood y Sher, 2010). Los trastornos de personalidad antisocial, límite, paranoide, histriónico y dependiente son los que aparecen, más frecuentemente, asociados a los trastornos por uso de alcohol (Agrawal, Narayanan y Oltmans, 2013; Grant et al., 2004; Trull et al., 2010). En un intento de comprender y explicar esta elevada asociación, estudios recientes afirman que los trastornos por uso de sustancias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de conducta, personalidad antisocial e impulsividad forman parte de un espectro común, denominado factor externalizante (Krueger, Markon, Patrick, Benning y Kramer, 2007).

En cuanto al valor predictivo de los trastornos de personalidad, algún estudio ha comprobado que la persistencia del consumo de alcohol, a los tres años de seguimiento, está fuertemente asociado a las personalidades antisocial, límite y esquizotípico (Hasin et al., 2011).

Cuando se analiza la personalidad, desde un punto de vista dimensional, los estudios hacen hincapié en el papel que determinados rasgos de aquella tienen en el desarrollo, curso y respuesta terapéutica de la dependencia del alcohol. Entre estos rasgos están la impulsividad, búsqueda de novedad o de sensaciones, desinhibición y neuroticismo (Dick et al., 2010; Lejuez et al., 2010; Littlefield, Sher y Wood, 2010; Shin, Hong y Jeon, 2012; Simons, Carey y Wills, 2009). Algunos autores (Dick et al. 2010; Shin et al., 2012) han estudiado el influjo de la impulsividad en el inicio y desarrollo de los trastornos por uso de alcohol y han comprobado que dos dimensiones de aquella, búsqueda de sensaciones y urgencia, predicen, en el futuro, mayor consumo de alcohol y aparición de problemas derivados de este consumo.

Otros autores (Littlefield et al., 2010; Simons et al., 2009) han comprobado que estados afectivos negativos, labilidad afectiva exagerada y rasgos de neuroticismo tienen una influencia destacada en el desarrollo de los trastornos por uso de alcohol, principalmente en la dependencia.

Uno de los instrumentos más utilizados en el campo de los trastornos adictivos es el Inventario de Temperamento y Carácter (TCI) (Cloninger, Svrakic y Przybeck, 1993). El instrumento está basado en el modelo psicobiológico de personalidad de Cloninger (Cloninger, 1987), según el cual la personalidad está constituida por temperamento y carácter. El temperamento se refiere a las diferencias individuales que existen en la intensidad de las respuestas automáticas y emociones básicas. Se describen cuatro rasgos o dimensiones temperamentales que son búsqueda de novedad (BN), evitación del daño (ED), dependencia de la recompensa (DR) y persistencia (P). Estos son estables a lo largo de la vida, están determinados genéticamente y presentan una correlación, más o menos específica, con determinadas áreas cerebrales. El carácter se refiere al conjunto de valores y metas individuales que influyen en la conducta de los sujetos y se desarrollan con la maduración y el aprendizaje. Existen tres dimensiones caracteriales: autodirección (AD), cooperación (CO) y autotranscendencia (AT) (Cloninger et al., 1993; Wong y Cloninger, 2010).

Hay múltiples estudios que han investigado las características de personalidad de pacientes con dependencia del alcohol, mediante el inventario TCI, y los resultados no son concluyentes. Algunos autores encuentran puntuación elevada en evitación del daño (ED) (Monras, Mondon y Jou, 2008a), otros elevación en las dimensiones búsqueda de novedad (BN) y evitación del daño (ED) con puntuaciones bajas en autodirección (AD) (Basiaux et al., 2001; Ducci et al., 2007; Noël et al., 2011; Pedrero et al., 2011). Teniendo en cuenta estos hallazgos, algunos investigadores han identificado dos subtipos de pacientes alcohólicos. El subtipo I se caracteriza por puntuación elevada en ED y baja en BN y DR, y el subtipo II presenta puntuación elevada en BN y baja en ED y DR (Basiaux et al., 2001; Ducci et al., 2007).

Más interesante y, sin embargo, menos estudiado, es el papel que las diferentes dimensiones de este inventario pueden tener en el pronóstico y evolución de los trastornos por uso de alcohol, es decir, en la abstinencia, recaídas y adherencia al tratamiento. Los trabajos publicados, tanto nacionales como internacionales, son escasos. Monras, Mondon y Jou (2008b) hallaron, en su investigación, que los pacientes con puntuaciones elevadas en persistencia (P), autodirección (AD) y cooperación (CO) evolucionaban mejor. Ávila, Pérez, Rodríguez, Recio y Fraile (2012), en un estudio preliminar, encontraron que la abstinencia estaba fuertemente relacionada con menor puntuación en búsqueda de novedad (BN) y puntuación elevada en trascendencia (T). Finalmente, Noël et al. (2011) concluyeron, con los resultados de su investigación, que los sujetos dependientes del alcohol con

puntuaciones elevadas en búsqueda de novedad (BN) toman decisiones erróneamente y eran más propensos a recaer.

En el presente trabajo nos planteamos la hipótesis que puntuaciones elevadas en las dimensiones temperamentales como BN, ED y DR, y bajas en las dimensiones caracteriales (AD, CO y AT) influyen negativamente en la adherencia al tratamiento. Si se confirmara dicha hipótesis, podríamos afirmar que el inventario TCI es un buen instrumento para predecir la evolución de los trastornos por uso de alcohol y permitiría orientar y elegir medidas terapéuticas más eficaces.

## Material y método

### *Participantes y procedimiento*

El presente trabajo de investigación es un estudio longitudinal que se realizó en la Unidad de Tratamiento del Alcoholismo de Salamanca, desde Noviembre del 2009 hasta Mayo 2013.

La muestra de estudio estaba formada por 237 personas (196 hombres y 41 mujeres), atendidos consecutivamente, cuya edad estaba comprendida entre los 19 y 70 años. Todos ellos iniciaron tratamiento ambulatorio por un trastorno por uso de alcohol (abuso o dependencia), durante el citado periodo.

Los pacientes fueron seguidos durante seis meses con evaluaciones programadas al primero, tercero y sexto mes. A la finalización del estudio se evaluó si seguían en tratamiento (grupo retención) o abandonaron (grupo abandono).

Se excluyeron del estudio los pacientes que no pudieron responder el inventario TCI-R por falta de comprensión del mismo, los que respondieron incorrectamente los ítems de validez, los que presentaban patología psiquiátrica y/o adictiva comórbida y patología médica grave secundaria al consumo de alcohol.

Durante el periodo de seguimiento, cuatro pacientes fueron eliminados por las siguientes causas: dos ingresaron en una comunidad terapéutica, otro en la cárcel y a una mujer quedó embarazada.

### *Instrumentos*

A los pacientes se les realizó una entrevista estructurada que contenía cuestiones socio-demográficas, patrón de consumo de alcohol y características de la enfermedad y se solicitaba pruebas analíticas para determinar los marcadores biológicos relacionados con el consumo de alcohol.

El diagnóstico se realizó según los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría, comprendidos en el Manual Diagnóstico DSM-IV-TR.

Antes de iniciar el tratamiento, se les administraron los siguientes cuestionarios autoaplicados: 1) La Escala de Intensidad de la Dependencia del Alcohol (EIDA) que puntúa el grado de dependencia del alcohol que presenta el sujeto. Consta de 30 ítems y se contesta en una escala tipo Likert, cuya puntuación está comprendida entre 0 y 3 puntos; ha

sido validada en nuestro medio por Rubio, Urosa, Rubio, Ulibarri y Mata (1996). 2) El cuestionario sobre los componentes obsesivo-compulsivos de la bebida (OCDS, "Obsesive Compulsive Drinking Scale") ha sido validado en nuestro medio por Rubio y López (1999). Consta de 14 preguntas que se contestan en una escala tipo Likert, también, con cinco opciones y mide el componente obsesivo y compulsivo del deseo por el alcohol. Este último se repitió en cada una de las evaluaciones programadas (primero, tercero y sexto mes). 3) Para el inventario TCI se utilizó la versión revisada española (TCI-R) de Bayón (2004) y validada en nuestro país por Gutiérrez-Zotes et al., (2004). Consta de 240 ítems que se contestan en una escala tipo Likert de cinco opciones. En dicha versión la puntuación de cada rasgo es transformada en puntuación "T" (percentiles). Se hizo una recodificación de cada una de las dimensiones, según fueran o no prominentes. Wong et al., (2010), definen como rasgos prominentes aquellos que están en el tercio superior (percentil 67) o en el tercio inferior (percentil 33).

### *Análisis de datos*

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático IBM SPSS Statistics, versión 20 para Windows. Para el análisis descriptivo se calcularon medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas. En el estudio comparativo para las variables continuas se utilizó el test t de Student clásico. El análisis de variables cualitativas se llevó a cabo con el test Chi-Cuadrado.

Se realizó un modelo de regresión logística para identificar qué dimensiones del inventario TCI-R podían predecir la retención o abandono del tratamiento. Para el análisis de regresión logística las puntuaciones de cada dimensión se recodificaron, según su prominencia, de la siguiente forma: 0-33 (prominencia baja), 34-66 (prominencia normal) y 67-100 (prominencia alta).

## Resultados

### *Características de la muestra*

Las características socio-demográficas, diagnóstico y gravedad del trastorno por uso de alcohol de la muestra se exponen en las Tablas 1 y 2. Según estos datos, el perfil de la muestra es el de un sujeto varón, en la edad media de la vida, residente en la ciudad, con consumo diario y elevado de alcohol, y presenta un diagnóstico de dependencia del alcohol, de gravedad moderada, según la puntuación obtenida mediante el cuestionario EIDA.

Cuando se analizaron estas características según el sexo, se pudo apreciar que, significativamente, las mujeres ingerían menos alcohol, pero la gravedad de la dependencia era mayor.

En el inventario TCI-R, la muestra presentaba puntuaciones medias elevadas en búsqueda de novedad (BN) y, principalmente, en evitación del daño (ED), y una baja puntuación media en autodirección (AD), adquiriendo, estas dos

últimas, categoría de dimensiones prominentes (Tabla 3). Es importante señalar que el 73,2% sujetos tenía puntuación con prominencia baja en esta última dimensión (AD), indicador de la presencia de un trastorno de personalidad.

Las mujeres presentaban el mismo perfil que los hombres, sin embargo obtuvieron una puntuación, significativamente más baja en autotranscendencia (AT).

### Seguimiento

A los seis meses de tratamiento, el 60,8 % de sujetos seguía en tratamiento y el 39,2% lo había abandonado y se desconocía cuál era su situación de consumo (Tabla 4).

Cuando se analizó la muestra en función de su adherencia al tratamiento (grupo retención y grupo abandono), aparecieron diferencias significativas entre ambos. El perfil del sujeto que abandonó el tratamiento era, significativamente, más joven ( $41,31 \pm 8,31$ ;  $p=.01$ ), soltero, residía en la ciudad, presentaba pérdida de control del consumo, el diagnóstico más frecuente era abuso de alcohol y el 30% de este grupo no aceptó tratamiento farmacológico (Tabla 5). En cuanto al resultado del inventario TCI-R, el grupo que abandonó presentaba una puntuación en BN, significativamente más elevada ( $p=.004$ ) que el grupo que seguía en tratamiento.

Tabla 1. Características socio-demográficas de la muestra y según sexo

	Total (N = 237) %	Hombres (N = 196) %	Mujeres (N = 41) %	$\chi^2$
<b>Sexo</b>		82,7	17,3	
<b>Estado civil</b>				.60
Casado o pareja	55,9	56,1	48,8	
Soltero	30,0	29,6	31,7	
Separado	15,2	14,3	19,5	
<b>Residencia</b>				.13
Ciudad	64,6	62,8	73,2	
Rural	35,4	37,2	26,8	
<b>Consumo alcohol</b>				.06
Diario	84,0	82,1	92,7	
Fin semana	16,0	17,9	7,3	
<b>Pérdida del control</b>				.47
Si	45,6	45,9	43,9	
No	54,4	54,1	56,1	
<b>Diagnóstico</b>				.43
Dependencia alcohol	80,6	80,1	82,9	
Abuso alcohol	19,4	19,9	17,1	
<b>Tratamiento</b>				.053
Si	77,2	75,0	87,8	
No	22,8	25,0	12,2	

Tabla 2. Características del trastorno por uso de alcohol de la muestra y según sexo

	Total Media d.s.	Hombres Media d.s.	Mujeres Media d.s.	t student
<b>Edad</b>	43,16 ± 9,66	43,26 ± 9,78	42,68 ± 9,13	.731
<b>Gramos alcohol/día</b>	137,14 ± 54,17	142,29 ± 54,78	112,49 ± 43,96	.001*
<b>Puntuación total EIDA</b>	27,50 ± 14,67	26,22 ± 13,79	33,63 ± 17,23	.003*
<b>Puntuación total OCDS</b>	14,71 ± 7,77	14,23 ± 7,17	17,0 ± 9,93	.038
<b>AST</b>	47,67 ± 122,51	51,20 ± 133,93	30,21 ± 16,24	.363
<b>ALT</b>	42,76 ± 64,83	46,58 ± 70,41	24,09 ± 11,36	.065
<b>GGT</b>	124,74 ± 214,30	133,32 ± 229,99	82,09 ± 97,95	.204
<b>VCM</b>	93,84 ± 6,65	93,77 ± 6,27	94,19 ± 8,37	.743

Nota. EIDA: Escala de Intensidad de la Dependencia del Alcohol; OCDS: Cuestionario sobre los Componentes Obsesivo-Compulsivos de la Bebida; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma-glutamyltransferasa; VCM: Volumen corpuscular medio.

\* $p < .05$

Tabla 3. Puntuaciones típicas (T) del inventario TCI-R de la muestra y según sexo

	Total Media d.s.	Hombres Media d.s.	Mujeres Media d.s.	t student
<b>Búsqueda de novedad</b>	62,19 ± 29,98	62,15 ± 29,43	62,37 ± 32,86	.966
<b>Evitación del daño</b>	71,97 ± 27,20	70,95 ± 27,06	76,85 ± 27,69	.207
<b>Dependencia de la recompensa</b>	52,87 ± 30,40	53,06 ± 30,85	51,98 ± 28,45	.836
<b>Persistencia</b>	51,17 ± 32,57	52,49 ± 32,75	44,88 ± 31,30	.174
<b>Autodirección</b>	25,16 ± 26,20	26,61 ± 26,37	18,27 ± 24,54	.064
<b>Cooperación</b>	47,53 ± 30,62	46,60 ± 30,81	52,00 ± 29,64	.305
<b>Autotranscendencia</b>	59,51 ± 30,23	61,29 ± 29,72	50,98 ± 31,55	.047*

Nota. \* $p < .05$

Tabla 4. Evolución de la muestra

	1 mes (N = 237) %	3 meses (N = 237) (%)	6 meses (N = 237) (%)
<b>Retención</b>	88,2	70,9	60,8
Abstinentes	89,47	83,93	86,80
No abstinentes	10,53	16,07	13,20
<b>Abandonos</b>	11,8	29,1	39,2

En el modelo de regresión logística que se realizó, se tuvo en cuenta si la prominencia de cada dimensión era baja, normal o elevada (Tabla 6). Dicho modelo clasificó bien el 63,7% de los pacientes. Se puede observar que los pacientes que dieron una puntuación entre 67 y 100 puntos para la dimensión Búsqueda de Novedad tenían una probabilidad de abandonar 1.07 veces superior a los que dieron una puntuación de 34 a 66. Sin embargo las puntuaciones entre 0 y 33 actúan como un factor de protección (odd-ratio=.323), es decir, tenían menos probabilidad de abandonar que los de prominencia normal. En cuanto a las dimensiones prominentes, ED y AD, hay que señalar que en el grupo abandono había un porcentaje más elevado con puntuación baja en ED que en el grupo retención (18,3% versus 9%), aunque estas diferencias no eran significativas.

Tabla 5. Características socio-demográficas según adherencia al tratamiento

	Retención (N = 144) %	Abandono (N = 93) %	$\chi^2$
<b>Sexo</b>			.561
Hombre	82,6	82,8	
Mujer	17,4	17,2	
<b>Estado civil</b>			.036*
Casado	61,1	45,2	
Soltero	24,3	38,7	
Separado	14,6	16,1	
<b>Residencia</b>			.018*
Ciudad	59,0	73,1	
Rural	41,0	26,9	
<b>Consumo de alcohol</b>			.097
Diario	86,8	79,6	
Fin de semana	13,2	20,4	
<b>Pérdida de control</b>			.007*
Si	38,9	55,9	
No	61,1	44,1	
<b>Diagnóstico</b>			.016*
Dependencia de alcohol	85,4	73,1	
Abuso de alcohol	14,6	26,9	
<b>Tratamiento</b>			.047*
Si	81,2	71,0	
No	18,8	29,0	

Nota. \*p< .05

Tabla 6. Regresión logística del inventario TCI-R, según evolución y prominencia de cada dimensión

		Retención N (%)	Abandono N (%)	OR (IC 95%)	P_valor
<b>Búsqueda de novedad</b>	0-33	46 (31,9%)	12 (12,9%)	.323 (0,131;0,796)	.010
	34-66	26 (18,1%)	20 (21,5%)	1	
	67-100	72 (50%)	61 (65,6%)	1.070 (0,527;2,174)	.014
<b>Evitación al daño</b>	0-33	13 (9%)	17 (18,3%)	2.475 (0,089;6,883)	.083
	34-66	30 (20,8%)	14 (15,1%)	1	
	67-100	101 (70,1%)	62 (66,7%)	1.357 (0,634;2,905)	.432
<b>Dependencia de recompensa</b>	0-33	40 (27,8%)	31 (33,3%)	1.224 (0,602;2,487)	.577
	34-66	51 (35,4%)	31 (33,3%)	1	
	67-100	53 (36,8%)	31 (33,3%)	.836 (0,421;1,662)	.615
<b>Persistencia</b>	0-33	55 (38,2%)	34 (36,6%)	1.231 (0,571;2,653)	.596
	34-66	32 (22,2%)	18 (19,4%)	1	
	67-100	57 (39,6%)	41 (44,1%)	1.339 (0,630;2,844)	.448
<b>Autodirección</b>	0-33	104 (72,2%)	69 (74,2%)	1.296 (0,527;3,158)	.572
	34-66	22 (15,3%)	11 (11,8%)	1	
	67-100	18 (12,5%)	13 (14%)	1.853 (0,600;5,725)	.284
<b>Cooperación</b>	0-33	54 (37,5%)	42 (45,2%)	1.050 (0,511;2,160)	.894
	34-66	42 (29,2%)	25 (26,9%)	1	
	67-100	48 (33,3%)	26 (28%)	.974 (0,459;2,065)	.945
<b>Autotranscendencia</b>	0-33	31 (21,5%)	24 (25,8%)	1.467 (0,665;3,237)	.343
	34-66	45 (31,3%)	23 (24,7%)	1	
	67-100	68 (47,2%)	46 (49,5%)	1.310 (0,669;2,566)	.431

## Discusión

Nuestra muestra presenta, según el inventario TCI-R, dos dimensiones prominentes: ED y AD, elevada la primera y baja la segunda. La puntuación elevada en ED es una característica de personas temerosas a la incertidumbre, tímidas y propensas a la depresión y ansiedad y la puntuación baja en AD aparece en sujetos con dificultades para resolver sus problemas y controlar sus emociones, con carencia de metas en su vida y tendencia a achacar sus problemas a los demás (Wong et al., 2010). También está elevada la puntuación en BN, pero sin categoría de prominente. Estas personas se caracterizan por marcada actividad exploratoria en busca de nuevas sensaciones y recompensas, impulsividad, desorganización y conductas extravagantes (Wong et al., 2010).

Diversos estudios, realizados tanto en nuestro medio, como en otros países, han encontrado resultados similares (Basiaux et al., 2001; Ducci et al., 2007; Milivojevic et al., 2012; Noël et al., 2011; Pedrero et al., 2011).

La puntuación baja en AD, rasgo de carácter en el que influye el aprendizaje y el desarrollo madurativo de la persona, puede ser consecuencia de los problemas y adversidades en el ámbito personal, familiar, social y laboral que sobrevienen durante el desarrollo de la dependencia del alcohol. Wedekind, Bandelow, Heitman, Havemann-Reinecke y Engel (2013) estudiaron las características de personalidad en una muestra de sujetos dependientes del alcohol con lazos afectivos inseguros en su infancia y obtuvieron una puntuación elevada en ED y puntuación significativamente baja en AD, como en nuestro estudio, y propusieron que estas características originarían mayor vulnerabilidad para padecer un trastorno por uso de alcohol. Pedrero et al. (2011) han señalado, que una baja puntuación en AD se correlaciona con déficits prefrontales que inciden en la errónea toma de decisiones e incapacidad para controlar los efectos reforzantes del alcohol, factores que mantienen la dependencia y son un riesgo para la recaída. En los últimos años se está haciendo hincapié en este último aspecto (deterioro cognitivo y déficit del control de impulsos por lesiones en la corteza prefrontal) aunque su papel en la evolución de la dependencia alcohólica no está muy claro (Dos Santos, Quarti, Duarte, Ferrão y Silva, 2014; López-Caneda et al., 2014). Sin embargo, en nuestro estudio, ninguna de estas dos dimensiones está relacionada con la evolución de la muestra; más bien, los resultados del grupo abandono muestran una tendencia opuesta a nuestra hipótesis, porque el porcentaje de abandonos con puntuación baja en ED es mayor que en el otro grupo.

En cuanto a la capacidad de predicción del inventario TCI-R, solamente, la puntuación elevada en BN está muy relacionada con el abandono del tratamiento, confirmando lo que otros investigadores han encontrado (Evren, Durkaya, Evren, Dalbudak y Cetin, 2012; Kravitz, Fawcett, McGuire, Kravitz y Whitney, 1999). Sin embargo, otros investigado-

res, como Monras et al. (2008b), en un estudio realizado en nuestro país, encontraron que la puntuación alta en las escalas P, CO y AT favorecía la adherencia al tratamiento, resultado que en este estudio no se ha podido corroborar. Un hallazgo relevante de nuestro estudio es que puntuaciones bajas en la dimensión BN tienen un factor protector, es decir, incrementa la retención en el tratamiento.

Además de la personalidad, existen otros factores que influyen en el abandono terapéutico como falta o escasa motivación para recibir tratamiento, bien por ausencia de conciencia de enfermedad o necesidad de tratamiento como algún estudio ha señalado (Lucas-Taracena, Maldonado, Tossio-González y Bravo-Ortiz, 2002). El perfil del paciente de nuestra muestra que abandonó el tratamiento, descrito anteriormente, presenta características sugestivas de tener escasa motivación.

Es necesario profundizar en esta línea de investigación, dadas las contradicciones existentes en las diferentes publicaciones y su importancia en desarrollo de técnicas terapéuticas encaminadas a promover la adherencia terapéutica.

En conclusión, la muestra del presente estudio se caracteriza por presentar puntuación elevada en BN y ED y baja en AD, estas últimas con categoría de prominentes. A los seis meses de seguimiento, el 62,8% de pacientes se mantenía en tratamiento y el 39,2% lo había abandonado. Este grupo tenía significativamente una puntuación más elevada en BN y los sujetos con puntuación superior al percentil 67 tenían la probabilidad de abandonar 1.07 veces superior a los sujetos con puntuación inferior. En nuestro estudio hemos encontrado que el inventario (TCI-R) es un buen instrumento para predecir la evolución de los pacientes con trastorno por uso de alcohol y que la dimensión búsqueda de novedad (BN) está fuertemente relacionada con el abandono terapéutico.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran que no poseen conflicto de intereses, ni han recibido subvención alguna, de institución pública o privada, para su realización.

## Bibliografía

- Agrawal, A., Narayanan, G. y Oltmans, T. F. (2013). Personality pathology and alcohol dependence at midlife in a community sample. *Personality Disorders, 4*, 55-61. doi:10.1037/a0030224.
- Asociación Americana de Psiquiatría (2002). *DSM-IV-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Barcelona. Masson SA.
- Avila, J. J., Pérez, A., Rodríguez, M., Recio, J. y Fraile, E. (2012). Valor predictivo de la personalidad en la evolución del alcoholismo. Póster presentado en las XXXIX Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol, Tarragona.

- Basiaux, P., Le Bon, O., Dramaix, M., Massat, I., Souery, D., Mendlewicz, J., Verbanck, P. (2001). Temperament and character inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 584-587.
- Bayón C. (2004). *Cuestionario de temperamento y carácter de Cloninger. Versión revisada (TCI-R). Aplicación informática para la gestión de datos y generación de informes*. Imago Concept & Image Development. Madrid.
- Charney, D. A., Zikos, E. y Gill, K. J. (2010). Early recovery from alcohol dependence: factors that promote or impede abstinence. *Journal Substance Abuse Treatment*, 38, 42-50. doi:10.1016/j.jsat.2009.06.002.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry*, 44: 573-588.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. y Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
- Dawson, D. A., Grant, B. F., Stinson, F. S., Chou, P. S., Huang, B. y Ruan, W. J. (2005). Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001-2002. *Adiccion*, 100, 281-292. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00964.x
- De Wilde, B., Verdejo-García, A., Sabbe, B., Hulstijn, W., y Dom, G. (2013). Affective decision-making is predictive of three-month relapse in polysubstance-dependent alcoholics. *European Addiction Research*, 19, 21-28. doi: 10.1159/000339290.
- Dick, D. M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S. H., Lee-man, R. F., O'Malley, S. S. y Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addiction Biology*, 15, 217-226. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00190.x.
- Dos Santos, M., Quarti, T., Duarte, J. F., Ferrão y Da Silva, M. (2014). Desempeño neuropsicológico y características sociodemográficas en pacientes alcohólicos en tratamiento. *Adicciones*, 26, 222-229.
- Ducci, F., Enoch, M. A., Funt, S., Virkkunen, M., Albaugh, B. y Goldman, D. (2007). Increased anxiety and other similarities in temperament of alcoholics with and without antisocial personality disorder across three diverse populations. *Alcohol*, 41, 3-12.
- Echeburúa, E., Bravo de Medina, R. y Aizpiri, J. (2007). Comorbidity of alcohol dependence and personality disorders: A comparative study. *Alcohol and Alcoholism*, 42, 618-622.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E. y Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31, 81-90. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Ruan, W. J. y Pickering, R. P. (2004). Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States. Results from the National Epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61, 361-368.
- Gutiérrez-Zotes, J. A., Bayón, C., Montserrat, C., Valero, J., Labad, A., Cloninger, C. R. y Fernández-Aranda, F. (2004). Inventario del Temperamento y Carácter-Revisado (TCI-R). Baremación y datos normativos en una muestra de población general. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32, 8-15.
- Hasin, D., Fenton, M. C., Skodol, A., Krueger, R., Keyes, K., Grant B. (2011). Personality disorders and the 3-year course of alcohol, drug, and nicotine use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 11, 1158-67. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.136.
- Kravitz, H. M., Fawcett, J., McGuire, M., Kravitz, G. S. y Whitney, M. (1999). Treatment attrition among alcohol-dependent men: is it related to novelty seeking personality traits?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 51-56.
- Krueger, R. F., Markon, K. E., Patrick, C. J., Benning, S. D. y Kramer, M. D. (2007). Linking antisocial behavior, substance use, and personality: An integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 645-666.
- Lejuez, C. W., Magidson, J., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C. y De Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems and disorders. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 34, 1334-1345. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x.
- Littlefield, A. K., Sher, K. J. y Wood, P. K. (2010). Do changes in drinking motives mediate the relation between personality change and "maturing out" of problem drinking?. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 93-105. doi:10.1037/a0017512.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velásquez, T., Corral, M., Rodríguez, S. y Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: una revisión. *Adicciones*, 26, 334-359.
- Lucas-Taracena, M. T., Maldonado, D., Tossio-González, C. y Bravo-Ortiz, M. F. (2002). Abandono del tratamiento para dependencia alcohólica en medio ambulatorio: estudio prospectivo de dos años. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30, 273-278.
- Milivojevic, D., Milovanovic, S. D., Jovanovic, M., Svrakic, D. M., Svrakic, N. M., Svrakic, S. M. y Cloninger, C. R. (2012). Temperament and character modify risk of drug addiction and influence choice of drugs. *American Journal on Addictions*, 21, 462-467. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00251.x.
- Monras, M., Mondon, S. y Jou, J. (2008a). Características de personalidad en pacientes alcohólicos mediante el cuestionario "Temperament and Character Inventory" (TCI). Diferencias según la existencia de abuso de ben-

- zodiazepinas (BZD) y trastornos de la personalidad. *Adicciones*, 20, 143-148.
- Monras, M., Mondon, S. y Jou J. (2008b). Using the temperament and character inventory (TCI) to predict outcome after inpatient detoxification during 100 days of outpatient treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 43, 583-588. doi: 10.1093/alcalc/agn047.
- Nöel, X., Bervers, D., Bechara, A., Hanak, C., Kornreich, Ch., Verbanck, P. y Le Bon, O. (2011) Neurocognitive determinants of novelty and sensation-seeking in individuals with alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 46, 407-415. doi: 10.1093/alcalc/agr048.
- Pedrero, E. J., Ruiz, J. M., Olivar, A., Rojo, G., Llanero, M. y Puerta, C. (2011). Diferencia de personalidad entre adictos al alcohol y controles emparejados: relación con sintomatología frontal y subtipos de adictos. *Psicothema*, 23, 100-106.
- Rubio, G., Urosa, B., Rubio, M. C., Ulibarri, S. y Mata, F. (1996). Validación del cuestionario sobre la gravedad de la dependencia del alcohol en población española. *Anales de Psiquiatría*, 12, 285-289.
- Rubio, G. y López M. (1999). Validación del cuestionario sobre los componentes obsesivo-compulsivo de la bebida en alcohólicos españoles. *Adicciones*, 11, 7-15.
- Sellman, J. D., Mulder, R. T., Sullivan, P. F. y Joyce, P. R. (1997). Low persistence predicts relapse in alcohol dependence following treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 58, 257-263.
- Shin, S. H., Hong, H. G. y Jeon, S. M. (2012). Personality and alcohol: The role of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37, 102-107. doi:10.1016/j.addbeh.2011.09.006.
- Simons, J. S., Carey, K. B. y Wills, T. A. (2009): Alcohol abuse and dependence symptoms: a multidimensional model of common and specific etiology. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23, 415-427. doi:10.1037/a0016003.
- Trull, T. J., Jahng, S., Tomko, R. L., Wood, P. K. y Sher, K. J. (2010). Revised NESARC personality disorders diagnosis: gender, prevalence and comorbidity with substance dependence disorders. *Journal of Personality Disorders*, 24, 412-426. doi:10.1521/pedi.2010.24.4.412.
- Wedekind, D., Bandelow, B., Heitman, S., Havemann-Reinecke, U. y Engel, K. R. (2013). Attachment style, anxiety coping and personality-styles in withdrawn alcohol addicted inpatients. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 8, 1-7. doi:10.1186/1747-597X-8-1
- Wong, K. M. y Cloninger, C. R. (2010). A person-centered approach to clinical practice. *Focus. Personality and Temperament*, 8, 199-215.
- Zikos, E., Gill, K. J. y Charney, D. A. (2010). Personality disorders among alcoholic outpatients: prevalence and course in treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55, 65-73.

# Experiencias psicóticas atenuadas y consumo de sustancias en universitarios

## *Psychotic-like Experiences and Substance Use in College Students*

EDUARDO FONSECA-PEDRERO\*, \*\*, \*\*\*\*, JAVIER ORTUÑO-SIERRA\*\*\*\*, MERCEDES PAINO\*\*, \*\*\* Y JOSÉ MUÑIZ\*\*\*, \*\*\*\*.

\* Departamento de Ciencias de la Educación. Universidad de La Rioja, España. \*\* Programa de Prevención en Psicosis (P3), España. \*\*\* Departamento de Psicología. Universidad de Oviedo, España. \*\*\*\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). \*\*\*\*\* Universidad Loyola Andalucía, España.

### Resumen

Los trastornos del espectro esquizofrénico, así como las experiencias psicóticas, se han asociado con un mayor consumo de sustancias. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de sustancias en adultos jóvenes. La muestra la formaron un total de 660 participantes universitarios (M = 20,3 años; DT = 2,6). Los resultados mostraron que un 96% de la muestra informó de alguna experiencia de ideación delirante, mientras que el 20,3% informó de, al menos, una experiencia atenuada de tipo cognitivo-perceptual. El 41,1% de la muestra refirió algún consumo de sustancias, encontrándose diferencias en función del género. Los participantes consumidores informaron de un mayor número de experiencias psicóticas, sobre todo de tipo positivo. Asimismo, el consumo de alcohol predijo, en la mayoría de los casos, las puntuaciones extremas en las medidas de ideación delirante y experiencias pseudo-psicóticas. La asociación entre estas dos variables parece mostrar un patrón diferenciado, encontrándose el consumo de sustancias más relacionado con las experiencias pseudo-psicóticas de tipo cognitivo-perceptual. Estos hallazgos parecen apoyar los modelos dimensionales del fenotipo psicótico y permiten mejorar la comprensión de la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de sustancias en adultos jóvenes. Futuros estudios deberían seguir analizando el papel de los factores de riesgo a los trastornos psicóticos, así como incorporar modelos de interacción gen x ambiente.

*Palabras clave:* Consumo de sustancias; Adicción; Psicosis; Esquizotipia; Cannabis; Experiencias psicóticas atenuadas.

### Abstract

Psychotic disorders, as well as psychotic-like experiences and substance use, have been found to be associated. The main goal of the present study was to analyse the relationship between psychotic-like experiences and substance use in college students. The sample comprised a total of 660 participants (M = 20.3 years, SD = 2.6). The results showed that 96% of the sample reported some delusional experience, while 20.3% reported at least one positive psychotic-like experience. Some substance use was reported by 41.1% of the sample, differing in terms of gender. Substance users reported more psychotic-like experiences than non-users, especially in the positive dimension. Also, alcohol consumption predicted in most cases extreme scores on measures of delusional ideation and psychotic experiences. The association between these two variables showed a differentiated pattern, with a stronger relationship between substance use and cognitive-perceptual psychotic-like experiences. To some extent, these findings support the dimensional models of the psychosis phenotype and contribute a better understanding of the links between psychotic-like experiences and substance use in young adults. Future studies should further explore the role of different risk factors for psychotic disorders and include models of the gene-environment interaction.

*Keywords:* Substance use; Addiction; Psychosis; Schizotypy; Cannabis; Psychotic-like experiences.

*Recibido:* Marzo 2015; *Aceptado:* Septiembre 2015.

#### Enviar correspondencia a:

Eduardo Fonseca-Pedrero. C/ Luis de Ulloa, s/n, Edificio VIVES; C.P.: 26002, Logroño, La Rioja, España. Teléfono: +34 941 299 309. Fax: +34 941 299 333. e-mail: eduardo.fonseca.pedrero@gmail.com

**E**l abuso y consumo de sustancias es frecuente en los pacientes con trastornos del espectro psicótico (Buckley, Miller, Lehrer, y Castle, 2009). El uso y abuso de sustancias ha sido asociado con un peor curso clínico, un inicio más temprano, una mayor duración de la psicosis sin tratar, exacerbación de la sintomatología, así como un mayor número de recaídas y hospitalizaciones y una peor adherencia al tratamiento, entre otros aspectos (Brousard et al., 2013; González-Pinto et al., 2011; Henquet et al., 2010; Lambert et al., 2005; Stefanis et al., 2014; Wade et al., 2006; Wisdom, Manuel, y Drake, 2011; Zammit et al., 2008). Además, el consumo previo de determinadas sustancias, como por ejemplo el cannabis, parece incrementar el riesgo posterior de desarrollar psicosis, así como las tasas de síntomas psicóticos subclínicos y experiencias psicóticas atenuadas, tanto en población general (Henquet, Murray, Linszen, y Van Os, 2005; Kuepper et al., 2011; McGrath et al., 2010; Moore et al., 2007), como en familiares de pacientes con psicosis (McGuire et al., 1995). Por ejemplo, estudios epidemiológicos han encontrado que el inicio en el uso de cannabis en la adolescencia incrementa la probabilidad de experimentar síntomas y trastornos del espectro psicótico en la etapa adulta (Arseneault et al., 2002) y favorece la persistencia de experiencias psicóticas atenuadas (Mackie et al., 2013). Similares resultados se hallan cuando se analiza longitudinalmente a participantes de alto riesgo clínico (estados mentales de alto riesgo), si bien por el momento no se dispone de suficiente evidencia que permita asociar el uso de sustancias con una mayor probabilidad de transición a la psicosis (Addington et al., 2014).

El abordaje dimensional del fenotipo psicótico sugiere que las experiencias psicóticas (p.ej., ideación delirante, pensamiento mágico) se distribuyen dentro de un continuo de gravedad, situándose en su parte más extrema el cuadro psicótico (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, y Krabbendam, 2009). Tales experiencias psicóticas, aunque de forma atenuada, se pueden encontrar distribuidas normalmente en la población general, sin estar necesariamente asociadas a malestar, discapacidad y necesidad de tratamiento (Linscott y van Os, 2013; McGrath et al., 2015). A este conjunto de experiencias atenuadas, cuando persisten en el tiempo y se acompañan de cierto malestar, preocupación y búsqueda de ayuda, se les suele denominar síntomas psicóticos atenuados (Fonseca-Pedrero, Paino, y Fraguas, 2013; Yung et al., 2007). Este tipo de experiencias atenuadas son consideradas como un marcador fenotípico de vulnerabilidad para los trastornos del espectro psicótico, en general, y para la esquizofrenia en particular (Debbané et al., 2015; Linscott y van Os, 2013). En este sentido, es posible que la identificación de este conjunto de experiencias subclínicas permita la detección e identificación temprana de participantes vulnerables a un trastorno mental grave, como la psicosis. Asimismo, este tipo de experiencias pseudo-psicóticas se podrían utilizar en combinación con otros marcadores de riesgo (proximales o distales), por ejemplo, el consumo o abuso de sustancias, el trauma o la ur-

banicidad (van Os, Kenis, y Rutten, 2010), con la finalidad de examinar posibles mecanismos etiológicos subyacentes, así como mejorar las estrategias y programas de detección precoz y prevención temprana. El posible efecto del consumo de sustancias en individuos de riesgo a la psicosis podría estar modulado por diferentes factores como, por ejemplo, la edad de primer consumo, el patrón y la frecuencia de uso de sustancias o la vulnerabilidad preexistente (Casadio, Fernandes, Murray, y Di Forti, 2011; Valmaggia et al., 2014).

Estudios previos han asociado las experiencias psicóticas atenuadas con el consumo y abuso de sustancias, especialmente de cannabis (Barkus, Stirling, Hopkins, y Lewis, 2006; Mackie et al., 2013; Saha et al., 2011; Schubart et al., 2011; van Os et al., 2002). Los resultados parecen indicar que la asociación es más probable y aumenta entre aquellos participantes que tienen cierta predisposición latente o informan de historia familiar de psicosis (Henquet, Krabbendam, et al., 2005; Stowkowy y Addington, 2013; van Os et al., 2002). En un estudio longitudinal, van Os et al. (2002) encontraron que el consumo de cannabis predijo la presencia de síntomas psicóticos al cabo de tres años, así como su nivel de gravedad y la necesidad de tratamiento. En otro estudio epidemiológico realizado en Australia, Saha et al. (2011) hallaron que las experiencias delirantes se asociaban con un mayor consumo de tabaco, cannabis y alcohol. Estos trabajos analizan preferentemente el rol de las experiencias psicóticas atenuadas de tipo positivo (p.ej., la ideación delirante o las experiencias alucinatorias), si bien el efecto de las experiencias pseudo-psicóticas de tipo negativo (p.ej., afecto aplanado o déficit para experimentar placer) no se encuentra analizado en profundidad (Schubart et al., 2011).

Resultados convergentes han sido encontrados cuando se examina la relación entre los rasgos esquizotípicos y el consumo de sustancias (Barkus et al., 2006; Davis, Compton, Wang, Levin, y Blanco, 2013; Fumero, Santamaría, y Navarrete, 2009; Najolia, Buckner, y Cohen, 2012; Nunn, Rizza, y Peters, 2001). Los rasgos esquizotípicos se encuentran íntimamente relacionados con las experiencias psicóticas atenuadas siendo, en ocasiones, utilizados como términos intercambiables (Kwapil y Barrantes-Vidal, 2015). Los dos constructos se distribuyen normalmente en la población general dentro de un continuo psicótico de gravedad, si bien los rasgos esquizotípicos aglutinan un mayor conjunto de manifestaciones psicóticas atenuadas (p.ej., dimensiones positiva, negativa y desorganizada) y son de carácter más bien estable (rasgo). Por su parte, las experiencias pseudo-psicóticas se suelen referir, en mayor medida, a manifestaciones de tipo positivo o "florido" y son de carácter más bien transitorio (estado). Al igual que los estudios realizados con experiencias psicóticas atenuadas, los individuos con puntuaciones elevadas en medidas de esquizotipia, seguidos longitudinalmente, tienen mayor probabilidad de desarrollar trastornos por abuso de sustancias (Kwapil, 1996). Asimismo, estudios transversales han encontrado que los rasgos esquizotípicos son predicto-

res del consumo de alcohol y tabaco en universitarios españoles (Fumero et al., 2009). En este sentido, diversos estudios indican que los consumidores de cannabis y/o alcohol presentan menores puntuaciones en la dimensión negativa de la esquizotipia en comparación con los no consumidores (Nunn et al., 2001; Skosnik, Park, Dobbs, y Gardner, 2008), si bien otros trabajos no encuentran tal asociación (Barkus et al., 2006; Dumas et al., 2002; Fridberg, Vollmer, O'Donnell, y Skosnik, 2011; Schiffman, Nakamura, Earleywine, y LaBrie, 2005), o incluso revelan una asociación positiva (Bailey y Swallow, 2004; Davis et al., 2013).

Como se puede observar, los trabajos que analizan la asociación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de sustancias en muestras no clínicas de adultos jóvenes son inconsistentes. Más aún, el papel de las experiencias pseudo-psicóticas de tipo negativo no han sido aún objeto de estudio en profundidad. Por ello, resulta necesario llevar a cabo nuevas investigaciones que permitan conocer y ahondar en la relación entre este tipo de experiencias atenuadas y el consumo de sustancias, en una etapa del desarrollo de especial vulnerabilidad para la psicosis como es la temprana adultez. Dentro de este contexto de investigación, el principal propósito de este trabajo fue examinar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de sustancias en una muestra de adultos jóvenes universitarios. Se hipotetiza que el porcentaje de personas que informen de consumo de sustancias y de experiencias psicóticas atenuadas será elevado. Asimismo, en función de los trabajos previos, se hipotetiza que los consumidores de sustancias presentarán una mayor frecuencia de experiencias psicóticas atenuadas, tanto positivas como negativas, en comparación con los no consumidores, y que la asociación será más fuerte con las experiencias psicóticas de tipo cognitivo-perceptual.

## Método

### Participantes

Se ha utilizado una muestra incidental de estudiantes universitarios. La muestra, la conformaron un total de 660 participantes, 195 varones (29,5%), pertenecientes a distintos estudios de la Universidad de Oviedo (Magisterio, Criminología, Psicología, Medicina, Logopedia, Informática, Economía y Fisioterapia). La media de edad de los participantes fue de 20,3 años ( $DT = 2,6$ ), oscilando el rango de edad entre los 17 y los 30 años. La media del número de años de educación fue 16,8 ( $DT = 2,3$ ). En relación con el estado civil, el 81,6% de la muestra estaba soltero, el 16,2% casado, el 0,6% divorciado y el 1,7% no informó de su estado. Respecto a su situación laboral, el 86,6% de los participantes no trabajaba, el 12,6% trabajaba y el 1,2% no informó de su situación laboral. Los criterios de exclusión utilizados en el presente trabajo fueron: a) presencia de un trastorno mental grave (p.ej., psicosis, trastorno bipolar); y b) presencia de un trastorno neurológico.

### Instrumentos

*Cuestionario de consumo de sustancias.* Para la evaluación del consumo de sustancias se formularon una serie de preguntas *ad hoc* referidas al consumo de alcohol y consumo de drogas, concretamente: cannabis, inhalantes, cocaína, drogas de diseño y heroína/morfina. Con relación al consumo de alcohol se recogió información sobre si el participante era no bebedor, bebedor o ex-bebedor. En el caso de los participantes que reflejaron ser bebedores, se preguntó sobre la cantidad de alcohol en unidades de gramos al día, atendiendo a cuatro categorías: hasta 10, de 11 a 20, de 21 a 50 y más de 51. Asimismo, también se recogió información sobre otras sustancias como Cannabis/Marihuana/Hachís, Inhalantes, Cocaína, Drogas de diseño/Metanfetaminas/Éxtasis/LSD y Heroína/Morfina. Para cada una de ellas se solicitó información de la edad de inicio del consumo en años, el tiempo de consumo en meses y los días de consumo en el último mes. Estas preguntas fueron formuladas atendiendo a trabajos previos (Dumas et al., 2002; Najolia et al., 2012) y escalas previamente validadas (Soto-Brandt et al., 2014).

*Escala para la Evaluación Comunitaria de las Experiencias Psíquicas-42 (CAPE-42)* (Stefanis et al., 2002). La CAPE se compone de 42 ítems que evalúan tres dimensiones de los síntomas psicóticos: Positiva (20 ítems), Negativa (14 ítems) y Depresiva (8 ítems). Cada pregunta se responde en un formato de respuesta tipo *Likert* de cuatro puntos que oscila desde *Casi nunca* (1) hasta *Casi siempre* (4). En el caso que el participante elija las opciones de respuesta *Algunas veces*, *A menudo* o *Casi siempre*, debe indicar el grado de malestar que le produce tal experiencia en una escala tipo *Likert* de cuatro puntos (0 = *No me molesta nada*; 3 = *Me molesta mucho*). En este trabajo se ha utilizado la versión adaptada al español y validada según los estándares internacionales (Muñiz, Elosua, y Hambleton, 2013). Las puntuaciones obtenidas en estudios previos presentan adecuados niveles de fiabilidad y diferentes evidencias de validez (Barragan, Laurens, Blas Navarro, y Obiols, 2011; Fonseca-Pedrero et al., 2011; Fonseca-Pedrero, Paino, Lemos-Giráldez, y Muñiz, 2012b).

*Inventario de Ideas Delirantes de Peters et al.-21 (PDI-21)* (Peters, Joseph, Day, y Garety, 2004). El PDI-21 es un autoinforme diseñado para la valoración de las experiencias delirantes y la propensión delirante. El PDI consta de un total de 21 ítems en formato de respuesta dicotómico Sí/No. La puntuación total se obtiene sumando las respuestas positivas en cada uno de los ítems, por lo que la puntuación máxima que se puede alcanzar es de 21 puntos. Una mayor puntuación es indicativa de mayor sintomatología delirante o propensión delirante. Asimismo, cada uno de los ítems consta de tres subescalas que miden el grado de convicción, preocupación y malestar. En estas tres subescalas el sistema de puntuación es de tipo *Likert* de cinco categorías (1-5). En este trabajo se ha utilizado la versión española del PDI-21 que presenta adecuadas propiedades psicométricas (Fon-

seca-Pedrero, Paino, Santarén-Rosell, Lemos-Giráldez, y Muñiz, 2012; López-Ilundain, Pérez-Nievas, Otero, y Mata, 2006).

*Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo* (STAI) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, y Jacobs, 1983). El STAI es un autoinforme compuesto por 40 ítems diseñado para evaluar dos conceptos independientes de la ansiedad: Estado y Rasgo. Cada escala se conforma por un total de 20 ítems en un sistema de respuesta *Likert* de cuatro puntos según la intensidad (0 = *Casi nunca/nada*; 3 = *Mucho/casi siempre*). La puntuación total en cada una de las escalas oscila entre 0 y 60 puntos. En este trabajo se ha utilizado la adaptación española del STAI (Spielberger, Gorsuch, y Lushene, 2008). La versión española presenta niveles de consistencia interna que oscilan entre 0,84 y 0,93, y las evidencias de validez han sido previamente analizadas (Fonseca-Pedrero, Paino, Lemos-Giráldez, y Muñiz, 2012a; Guillén-Riquelme y Buela-Casal, 2011).

### Procedimiento

La administración de los instrumentos de medida se llevó a cabo de forma colectiva, en grupos de 10 a 45 estudiantes, durante el horario académico y en un aula acondicionada para este fin. El estudio fue presentado a los participantes como una investigación sobre las diversas características de la personalidad, asegurándoles la confidencialidad de sus respuestas, así como del carácter voluntario de su participación. La administración de los autoinformes se realizó en todo momento bajo la supervisión de un investigador. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para la participación en la investigación. Este estudio se encuadra dentro de una línea de investigación relacionada con la detección temprana de trastornos psicológicos graves en jóvenes adultos. El estudio fue aprobado por el comité ético de la Universidad de Oviedo.

### Análisis de datos

En primer lugar, se calcularon los estadísticos descriptivos para el PDI-21 y la CAPE-42. En segundo lugar, se analizó la prevalencia de experiencias psicóticas autoinformadas, así como para el consumo de sustancias. A continuación, en tercer lugar, se realizaron diferentes análisis multivariados de la covarianza (MANCOVA), controlando el efecto de las covariables género, ansiedad estado y ansiedad rasgo. Las variables dependientes fueron las puntuaciones del PDI-21 y la CAPE-42, mientras que los factores fijos fueron el consumo o no de sustancias, así como el poli-consumo global dicotomizado (no consumidores *versus* consumidores de alguna sustancia). No se consideró analizar ni el efecto de los inhalantes ni de la heroína por su baja prevalencia en la presente muestra. Para la estimación de las posibles diferencias estadísticamente significativas entre todas las variables se empleó el valor *Lambda* de Wilks. Para el cálculo del tamaño del efecto se utilizó el estadístico *eta* cuadrado parcial ( $\eta^2$  parcial).

En cuarto lugar, se llevaron a cabo diferentes análisis de regresión logística binaria de tipo jerárquico, para lo cual

se dicotomizaron las puntuaciones del PDI-21 y la CAPE-42. Se seleccionó a los participantes con puntuaciones iguales o superiores al percentil 90, o a participantes con un percentil igual o inferior a 10. Se controló también el efecto del género, ansiedad estado y ansiedad rasgo. Las covariables fueron introducidas en el primer paso del modelo. Como variables fijas se seleccionaron los consumos de alcohol, cannabis, cocaína y drogas de diseño. El método para la estimación fue Adelante de Wald; se calcularon las *odds ratio*, así como su intervalo confidencial (95%). La prueba de Hosmer Lemeshow se utilizó para evaluar la bondad del ajuste de un modelo de regresión logística binaria. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, 2006)

## Resultados

### Estadísticos descriptivos y prevalencia de experiencias psicóticas atenuadas y consumos

Los estadísticos descriptivos referidos a las puntuaciones de la CAPE-42 se pueden consultar en un trabajo previo (Fonseca-Pedrero, Paino, et al., 2012b). Los estadísticos del PDI-21 fueron:  $M = 4,30$ ;  $SD = 2,18$ ; rango 0-18; alfa de Cronbach = 0,91.

El porcentaje de participantes que respondieron de forma afirmativa (*A menudo* o *Casi siempre*) en las opciones de respuesta de la dimensión positiva de la CAPE-42 osciló entre el 0,6% (ítem 24) y el 20,3% (ítem 6), si bien es cierto que todos los porcentajes se acercan al 2%. En el caso del PDI-21, el porcentaje de participantes que informó positivamente de alguna experiencia de tipo delirante fue del 96%.

En relación al consumo de sustancias informado por los participantes se encontraron los siguientes resultados. El 32,4% ( $n = 215$ ) de los participantes se consideraron bebedores. El porcentaje por tipo de ingesta de consumo fue: 26,1% ( $n = 172$ ) menos de 10gr./día, 3,5% ( $n = 23$ ) de 11-20 gr./día, 1,8% ( $n = 12$ ) 21-50 gr./día, 0,3% ( $n = 2$ ) más de 51 gr./día y 0,9% ( $n = 6$ ) ex-bebedor. El 20,2% ( $n = 133$ ) de la muestra informó de consumo de cannabis, el 0,6% ( $n = 4$ ) de inhalantes, el 7,7% ( $n = 51$ ) de cocaína, el 2,6% ( $n = 17$ ) de drogas de diseño y el 0,2% ( $n = 1$ ) de heroína. En términos globales, un 41,1% de la muestra informó de algún consumo de sustancias, con la siguiente distribución: 0 = 58,9% ( $n = 153$ ), 1 = 23,2% ( $n = 153$ ), 2 = 14,4% ( $n = 95$ ), 3 = 2,3% ( $n = 15$ ), 4 = 1,1% ( $n = 7$ ) y 5 = 0,2% ( $n = 1$ ). Si se considera el consumo, eliminando las sustancias con menor prevalencia (heroína e inhalantes), la distribución de número de sustancias fue: 0 = 58,9% ( $n = 389$ ), 1 = 24,2% ( $n = 153$ ), 2 = 14,7% ( $n = 97$ ), 3 = 2,3% ( $n = 15$ ), y 4 = 0,9% ( $n = 6$ ). Si únicamente se considera el consumo de las sustancias cannabis, cocaína y de diseño, el 75% de la muestra informó de ausencia de consumos.

Los patrones de consumo variaron de forma diferencial en función del sexo en el consumo de alcohol (dicotomizada consumo vs. no consumo) ( $\chi^2(1) = 30,78$ ,  $p = 0,001$ ), canna-

bis ( $\chi^2(1) = 21,31, p = 0,001$ ), inhalantes ( $\chi^2(1) = 9,59, p = 0,001$ ) y drogas de diseño ( $\chi^2(1) = 4,58, p = 0,032$ ). En estos casos los varones refirieron mayor consumo de sustancias que las mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el consumo de cocaína ( $\chi^2(1) = 1,57, p = 0,209$ ) ni en el de heroína ( $\chi^2(1) = 0,42, p = 0,517$ ).

### Asociación entre experiencias psicóticas atenuadas y consumo de sustancias

A continuación, se analizó la relación entre las subescalas y las puntuaciones totales del PDI-21 y de la CAPE-42 y el consumo o no de sustancias. En la Tabla 1 se recogen las puntuaciones medias en función del consumo, así como del policonsumo global. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de las comparaciones llevadas a cabo. El valor  $\lambda$  de Wilks reveló la presencia de diferencias estadísticamente significativas en función de los factores Alcohol ( $\lambda = 0,974, F(4,652) = 4,289, p = 0,002, \eta^2$  parcial = 0,026), Cannabis ( $\lambda = 0,971, F(4,652) = 4,90, p = 0,001, \eta^2$  parcial = 0,029), Drogas de Diseño ( $\lambda = 0,978, F(4,652) = 3,735, p = 0,005, \eta^2$  parcial = 0,022) y Consumo total ( $\lambda = 0,969, F(4,652) = 5,130, p < 0,001, \eta^2$  parcial = 0,031). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función del factor Cocaína ( $\lambda = 0,961, F(4,652) = 4,010, p = 0,348, \eta^2$  parcial = 0,007). En todos los casos, el grupo de uso de sustancias presentó mayores puntuaciones

medias totales en el PDI-21 y la CAPE-42 en comparación con el grupo de no consumidores.

Los resultados del análisis univariado de la varianza mostraron diferencias estadísticamente significativas en función del factor Alcohol en todas las puntuaciones, excepto en la dimensión depresiva de la CAPE-42 ( $p < 0,05$ ). Atendiendo al patrón de consumo de alcohol (en función de los gr./día) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ( $\lambda = 0,933, F(20,2150) = 2,284, p < 0,001, \eta^2$  parcial = 0,017). Concretamente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total del PDI-21 ( $F(5,651) = 5,946, p < 0,001, \eta^2$  parcial = 0,044) y en su dimensión Positiva ( $F(5,651) = 4,604, p < 0,001, \eta^2$  parcial = 0,011), y en la puntuación total de la CAPE-42 ( $F(5,651) = 3,899, p < 0,001, \eta^2$  parcial = 0,029). La tendencia hallada fue que los no bebedores presentaron puntuaciones medias inferiores al resto de los grupos (excepto ex-bebedores o más de 50 gr./día), y que el grupo de consumo de 21-50 gr./día presentó puntuaciones medias superiores al resto de los grupos objeto de comparación. En el caso del consumo de cannabis y policonsumo total, los participantes que informaron positivamente de consumo presentaron también mayores puntuaciones medias en los citados autoinformes en comparación con el grupo de no uso de sustancias ( $p < 0,05$ ). Por su parte, los participantes que presentaron consumo de drogas de diseño, solo presentaron puntuaciones medias estadísticamente su-

Tabla 1. Puntuaciones medias en el Inventario de Ideas Delirantes de Peters et al. 21 (PDI-21) y en la Escala para la Evaluación Comunitaria de las Experiencias Psíquicas-42 (CAPE-42) en función del consumo de sustancias

	PDI-21 Total		CAPE-42 Positiva		CAPE-42 Depresiva		CAPE-42 Negativa		CAPE-42 Total	
	Uso	No uso	Uso	No uso	Uso	No uso	Uso	No uso	Uso	No uso
Alcohol										
Media	3,95	5,02	24,53	26,15	13,38	13,73	22,62	23,51	60,52	63,38
DT	2,60	3	3,56	5,76	2,67	2,98	4,57	4,93	8,69	10,56
Cannabis										
Media	4,04	5,32	24,71	26,42	13,42	13,78	22,69	23,75	60,82	63,95
DT	2,58	3,27	3,86	6,12	2,79	2,73	4,59	5,08	8,88	11,05
Cocaína										
Media	4,24	5,04	24,94	26,37	13,46	13,88	22,89	23,08	61,29	63,33
DT	2,81	2,24	4,38	5,11	2,81	2,41	4,75	4,14	9,48	8,73
Drogas de diseño										
Media	4,27	5,47	24,96	28,47	13,49	13,47	22,93	22,06	61,38	64
DT	2,77	2,85	4,35	6,78	2,79	2,29	4,72	4,1	9,43	9,51
Cualquier consumo										
Media	3,84	4,96	24,39	26,01	13,32	13,73	22,45	23,56	60,16	63,31
DT	2,56	2,95	3,44	5,47	2,72	2,85	4,59	4,8	8,67	10,16

Nota. DT: Desviación típica; Alcohol: No consumo  $n = 445$ , Consumo  $n = 215$ ; Cannabis: No consumo  $n = 527$ , Consumo  $n = 133$ ; Cocaína: No consumo  $n = 609$ , Consumo  $n = 51$ ; Drogas de diseño: No consumo  $n = 643$ , Consumo  $n = 17$ ; Cualquier consumo: No consumo  $n = 389$ , Consumo  $n = 217$ .

Tabla 2. Modelos de regresión lineal binaria de consumo de sustancias que predicen las puntuaciones extremas en el PDI-21 y en la CAPE-42, controlando el efecto del género y la ansiedad.

Variable	Tipo de consumo	B	Error estándar	Wald	g.l.	p	Odds ratio	Intervalo confidencial 95%	R <sup>2</sup> Nagelkerke
PDI-21 Total									
	Alcohol	3,161	0,787	16,12	1	0,001	23,59	5,04-110,30	0,557
	Cannabis	1,434	0,677	9,48	1	0,034	4,195	1,112-15,22	0,591
CAPE Positiva									
	Alcohol	0,875	0,444	3,875	1	0,049	2,399	1,004-5,371	0,457
CAPE Depresiva									
	Alcohol	2,230	0,077	9,073	1	0,003	10,172	2,248-46,018	0,831
CAPE Total									
	Alcohol	1,572	0,747	4,429	1	0,035	4,816	1,114-20,822	0,796

periores a los no consumidores en la dimensión Positiva de la CAPE-42 ( $F(4,652) = 7,183, p < 0,001, \eta^2 \text{parcial} = 0,011$ ).

### **Predicción de experiencias psicóticas atenuadas y consumo de sustancias**

Finalmente, se llevaron a cabo diferentes análisis de regresión logística binaria seleccionando a los participantes con puntuaciones extremas en el PDI-21 y la CAPE-42. Se controló el efecto del género, la ansiedad estado y la ansiedad rasgo. Los resultados de los análisis de regresión logística se presentan en la Tabla 2. Como se puede observar, el consumo de alcohol fue la variable que resultó ser estadísticamente significativa en la mayoría de los modelos estimados. En el caso del consumo de cannabis, éste predijo únicamente la puntuación total de los participantes con puntuaciones extremas en el PDI-21. Ninguno de los diferentes tipos de consumo de sustancias predijo de forma estadísticamente significativa las puntuaciones en la dimensión Negativa de la CAPE-42. La cocaína y las drogas de diseño no predijeron las puntuaciones extremas, ni del PDI-21 ni de la CAPE-42.

## **Discusión y conclusiones**

El principal objetivo del presente estudio fue examinar la relación entre las experiencias psicóticas atenuadas y el consumo de sustancias en una muestra de universitarios. Los resultados mostraron que un 96% de la muestra informó de alguna experiencia de ideación delirante, mientras que el 20,3% informó de, al menos, una experiencia psicotiforme de tipo positivo. Por su parte, el 41,1% de la muestra refirió algún consumo de sustancias. Los participantes consumidores de cualquier sustancia, excepto cocaína, informaron de un mayor número de experiencias psicóticas subclínicas,

sobre todo de tipo cognitivo-perceptual. Asimismo, el consumo de alcohol predijo, en la mayoría de los casos, puntuaciones extremas en las medidas de ideación delirante (PDI-21) y experiencias psicóticas atenuadas (CAPE-42). Estos hallazgos parecen apoyar los modelos dimensionales del fenotipo psicótico y permiten mejorar la comprensión de la relación entre las experiencias pseudo-psicóticas y el consumo de sustancias en jóvenes adultos no clínicos.

En primer lugar, los hallazgos encontrados en este trabajo indican que las experiencias psicóticas no se circunscriben únicamente a la población clínica, sino que se pueden encontrar distribuidas normalmente entre la población general, por debajo del umbral clínico, sugiriendo la posibilidad de una continuidad entre los fenotipos clínico y subclínico de la psicosis (Linscott y van Os, 2013; van Os et al., 2009). Estudios previos han llegado a conclusiones similares, analizando tanto adolescentes como adultos no clínicos de la población general (Debbané et al., 2015; Fonseca-Pedrero, Santarén-Rosell, Paino, y Lemos Giraldez, 2013; Ibáñez-Casas et al., 2015; McGrath et al., 2015). Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo por McGrath et al. (2015), utilizando una muestra de 31.261 adultos procedentes de 18 países, se encontró que la prevalencia media de haber tenido una experiencia psicótica atenuada era del 5,8%, siendo para las experiencias alucinatorias del 5,2% y del 1,3% para las experiencias delirantes. Asimismo, el consumo de sustancias fue bastante común en esta muestra, siendo los resultados similares a los informados en trabajos previos o incluso inferiores (Fumero et al., 2009; Hernández-Serrano, Font-Mayolas, y Gras, 2015). Según la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y otras Drogas 2013/2014 (EDADES, 2015), las drogas de mayor consumo son el alcohol (el 78,3% lo ha consumido en los últimos doce meses), el tabaco (40,7%) y los hipnosedantes (12,2%). Asimismo, en cuanto al consumo de cannabis, el 9,2% de los encuestados indicó que lo había probado

alguna vez en el último año, mientras que el 6,6% *alguna vez en el último mes*; concretamente, el 2,2% de la población española cumple los criterios requeridos para el diagnóstico de consumo problemático de cannabis.

En segundo lugar, los participantes que consumían alguna sustancia, excepto cocaína, informaron de un mayor número de experiencias psicóticas atenuadas. Concretamente, los tamaños del efecto fueron más altos para los consumos de alcohol y de cannabis. Los resultados encontrados en el presente trabajo son convergentes con los informados en la literatura previa, tanto en el campo de las experiencias psicóticas atenuadas (Barkus et al., 2006; Mackie et al., 2013; Saha et al., 2011; Schubart et al., 2011; van Os et al., 2002) como en el de la esquizotipia (Barkus et al., 2006; Davis et al., 2013; Fumero et al., 2009; Najolia et al., 2012; Nunn et al., 2001). Por ejemplo, Saha et al. (2011) hallaron que las experiencias delirantes atenuadas se relacionaban con consumo de tabaco, cannabis y alcohol. Asimismo, los participantes con trastornos por consumo de cannabis fueron más propensos a informar de experiencias subclínicas psicóticas. Esta asociación era más prominente en aquellos individuos con un inicio de consumo en los 16 años o anterior. En contraste, el patrón de asociación entre experiencias delirantes y el uso o dependencia del alcohol fue menos consistente. No obstante, las personas con trastornos por consumo de alcohol de aparición temprana eran más propensas a informar de este tipo de experiencias atenuadas (Saha et al., 2011).

Atendiendo a estos resultados, los participantes que consumen sustancias refieren más experiencias pseudo-psicóticas en comparación con aquellos que no consumen, si bien la naturaleza de tal asociación aún no está clara y parece ser bastante compleja. Se podrían barajar diferentes hipótesis. Es posible que los participantes con este tipo de experiencias psicóticas recurran a sustancias para “mitigar” o “aliviar” su impacto (p.ej., disforia, automedicación o causalidad inversa). De igual forma, resulta plausible que el propio consumo de drogas predisponga a las experiencias psicóticas (relación causal). También es posible que exista una relación bidireccional (una combinación de ambas hipótesis) o que simplemente se encuentren asociadas. En este sentido, los modelos actuales consideran que las relaciones entre consumo de sustancias y las experiencias, los síntomas y los trastornos psicóticos son complejas, dinámicas y multifactoriales (p.ej., edad de inicio, frecuencia de consumo, factores protectores, historia familiar de trastorno), siendo las vías para el desarrollo de un cuadro psicótico heterogéneas (Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper, y Murray, 2008).

En tercer lugar, los resultados derivados del análisis de regresión logística mostraron que la variable con más poder de predicción en el grupo con puntuaciones extremas en experiencias psicóticas atenuadas, una vez controlado el efecto de determinadas covariables, fue el consumo de alcohol. En casi todos los casos las *odds ratio* encontradas fueron elevadas. Los consumidores de alcohol con un uso moderado-alto (21-50

gr./día) fueron los que mayores puntuaciones medias obtuvieron en comparación con el resto de patrones. No se pueden extraer datos concluyentes del grupo de consumo grave (más de 50 gr./día) dado que el tamaño muestral en este estudio fue reducido. Del mismo modo, la asociación entre el tipo de consumo y las experiencias psicótiformes mostró un patrón diferenciado, encontrándose una relación más fuerte con las experiencias psicóticas de tipo cognitivo-perceptual y menos con las negativas. Trabajos previos que analizan el papel de los rasgos negativos de la esquizotipia o las experiencias psicóticas negativas de tipo atenuado, encuentran resultados similares aunque inconsistentes. Por ejemplo, algunos estudios reflejan la existencia de asociación entre la dimensión negativa y el consumo a nivel subclínico (Bailey y Swallow, 2004; Davis et al., 2013); no obstante, es igualmente cierto que otros estudios hallan que los consumidores de cannabis y alcohol presentan menores puntuaciones en la dimensión negativa en comparación con los no consumidores (Nunn et al., 2001; Skosnik et al., 2008) o no encuentran tal asociación (Barkus et al., 2006; Dumas et al., 2002; Fridberg et al., 2011; Schiffman et al., 2005). En términos generales, estos resultados parecen indicar que existe un patrón de asociación diferenciado entre este conjunto de experiencias y rasgos psicóticos subclínicos y el consumo de sustancias (p. ej., uso, frecuencia y edad de inicio), si bien se debe seguir profundizando en esta cuestión, ya que los resultados varían en función del tipo de estudio, muestra, instrumento de medida y análisis estadístico empleado.

Este tipo de experiencias psicóticas atenuadas se podría utilizar en combinación con otros marcadores de riesgo, como por ejemplo, el consumo o abuso de sustancias, estrés, trauma o urbanicidad (van Os et al., 2010), con la finalidad de examinar posibles mecanismos etiológicos subyacentes a los cuadros del espectro psicótico (Henquet et al., 2008). Algunos modelos teóricos hipotetizan que la presencia aditiva o sinérgica de diferentes factores de riesgo medioambientales, dependiendo del periodo del desarrollo del individuo y de la predisposición o vulnerabilidad, pueden favorecer que determinadas experiencias psicóticas atenuadas se vuelvan anormalmente persistentes y acaben desarrollando, en un futuro, un cuadro clínico y la consiguiente necesidad de tratamiento (Cougnaud et al., 2007). Por ejemplo, estudios epidemiológicos han encontrado que la iniciación en el uso de cannabis en la adolescencia incrementa la probabilidad de síntomas y trastornos psicóticos en la edad adulta (Arseneault et al., 2002) y favorece su persistencia en el tiempo (Mackie et al., 2013). Del mismo modo, parece ser que si el consumo de cannabis interactúa con otros factores de riesgo como son las experiencias traumáticas, aumenta la probabilidad de presencia de síntomas psicóticos (Cougnaud et al., 2007; Harley et al., 2010). Otros modelos, basados en estudios animales, también postulan sobre el efecto que los cannabinoides puedan ocasionar en diferentes receptores dopaminérgicos y/o cannabinoides (especialmente a nivel

del córtex prefrontal, estriado e hipocampo), así como acerca de su capacidad de generar modificaciones en el sistema glutamatérgico e inducir una cascada de cambios bioquímicos, tal vez neurotóxicos, y de igual forma, incrementando el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos (Bossong y Niesink, 2010; Rocchetti et al., 2013).

Los resultados encontrados en el presente estudio deberían interpretarse a la luz de las siguientes limitaciones. En primer lugar, se ha utilizado una muestra de conveniencia de estudiantes universitarios, predominantemente mujeres. En este sentido, las características de la muestra afectan a la validez de los resultados encontrados, así como a la posible generalización de los mismos a otras poblaciones de interés. En segundo lugar, existe la problemática inherente a la aplicación de cualquier tipo de autoinforme, por lo que hubiese sido interesante la utilización de informantes externos (p.ej., entrevistas) para analizar la presencia de trastornos mentales entre los participantes del estudio, o medidas de laboratorio (p.ej., analíticas de sangre) para verificar el consumo de sustancias. En tercer lugar, no se debe perder de vista la naturaleza transversal de esta investigación, con lo que no es posible establecer inferencias de causa-efecto. En cuarto lugar, el consumo de sustancias se ha asociado a déficits neurocognitivos (López-Caneda et al., 2014) y efectos fisiológicos (Vinader-Caerols, Monleon, y Parra, 2014), aspectos que pueden modular los resultados encontrados. Finalmente, hubiese sido interesante la administración de instrumentos de medida que analizaran el estado afectivo de tipo depresivo.

Futuros estudios deberían llevar a cabo estudios longitudinales y determinar el valor predictivo del consumo de sustancias en el desarrollo de trastornos del espectro psicótico, así como incorporar modelos neurocientíficos que tengan en cuenta las complejas y dinámicas interacciones que se establecen en el interfaz gen x ambiente; todo ello con la finalidad de mejorar las estrategias de detección precoz, así como de identificación y prevención temprana en personas de riesgo a los trastornos del espectro psicótico.

## Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN), por el Instituto Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) y por la Convocatoria 2015 de Ayudas Fundación BBVA a Investigadores y Creadores Culturales. Referencias de los proyectos: PSI2011-28638, PSI2011-23818 y PSI2014-56114-P.

## Referencias

Addington, J., Case, N., Saleem, M. M., Auther, A. M., Cornblatt, B. A., y Cadenhead, K. S. (2014). Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Intervention in Psychiatry*, 8, 104-112.

- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., y Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.
- Bailey, E. L., y Swallow, B. L. (2004). The relationship between cannabis use and schizotypal symptoms. *European Psychiatry*, 19, 113-114.
- Barkus, E. J., Stirling, J., Hopkins, R. S., y Lewis, S. (2006). Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology*, 39, 175-178.
- Barragan, M., Laurens, K. R., Blas Navarro, J., y Obiols, J. E. (2011). 'Theory of Mind', psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the general population. *Psychiatry Research*, 186, 225-131.
- Bossong, M. G., y Niesink, R. J. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 92, 370-385.
- Broussard, B., Kelley, M. E., Wan, C. R., Cristofaro, S. L., Crisafio, A., Haggard, P. J., ... Compton, M. T. (2013). Demographic, socio-environmental, and substance-related predictors of duration of untreated psychosis (DUP). *Schizophrenia Research*, 148, 93-98.
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., y Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 383-402.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M., y Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 1779-1787.
- Cougnard, A., Marcelis, M., Myin-Germeys, I., De Graaf, R., Vollebergh, W., Krabbendam, L., ... Van Os, J. (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine*, 37, 513-527.
- Davis, G. P., Compton, M. T., Wang, S., Levin, F. R., y Blanco, C. (2013). Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research*, 151, 197-202.
- Debbané, M., Eliez, S., Badoud, D., Conus, P., Flückiger, R., y Schultze-Lutter, F. (2015). Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, 41, S396-407.
- Dumas, P., Saoud, M., Bouafia, S., Gutknecht, C., Ecochard, R., Daléry, J., ... d'Amato, T. (2002). Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Research*, 109, 27-35.
- EDADES. (2015). *Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y otras Drogas 2013/2014*. Madrid.: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

- Fonseca-Pedrero, E., Lemos-Giráldez, S., Paino, M., Santarén-Rosell, M., Sierra-Baigrie, S., y Ordóñez-Cambor, N. (2011). Instrumentos de medida para la evaluación del fenotipo psicótico [Measuring instruments for evaluation phenotype of psychotic]. *Papeles del Psicólogo*, 32, 129-151.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., y Fraguas, D. (2013). DSM-5: ¿Síndrome de psicosis atenuada? *Papeles del Psicólogo*, 34, 190-207.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., y Muñoz, J. (2012a). Propiedades psicométricas del Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo en universitarios. *Psicología Conductual*, 20, 547-561.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., y Muñoz, J. (2012b). Validation of the Community Assessment Psychic Experiences-42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40, 169-176.
- Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Santarén-Rosell, M., Lemos-Giráldez, S., y Muñoz, J. (2012). Psychometric properties of the Peters et al Delusions Inventory 21 in college students. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 893-899.
- Fonseca-Pedrero, E., Santarén-Rosell, M., Paino, M., y Lemos Giraldez, S. (2013). Cluster A maladaptive personality patterns in a non-clinical adolescent population. *Psicothema*, 25, 171-178.
- Fridberg, D. J., Vollmer, J. M., O'Donnell, B. F., y Skosnik, P. D. (2011). Cannabis users differ from non-users on measures of personality and schizotypy. *Psychiatry Research*, 186, 46-52.
- Fumero, A., Santamaría, C., y Navarrete, G. (2009). [Predisposition to alcohol and drug consumption in schizophrenia-vulnerable people]. *Revista de Neurología*, 49, 8-12.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Gutierrez, M., Vega, P., Ibáñez, B., ... Arango, C. (2011). Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 631-639.
- Guillén-Riquelme, A., y Buela-Casal, G. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema*, 23, 510-515.
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., ... Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40, 1627-1634.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., y Murray, R. M. (2008). Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1111-1121.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U., y van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal* 330, 11-14.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., y Van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 608-612.
- Henquet, C., van Os, J., Kuepper R., Delespaul, P., Smits, M., Campo, J. A., y Myin-Germeys, I. (2010). Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *British Journal of Psychiatry*, 196, 447-453.
- Hernández-Serrano, O., Font-Mayolas, S., y Gras, M. E. (2015). Policonsumo de drogas y su relación con el contexto familiar y social en jóvenes universitarios. *Adicciones*, 27, 205-213.
- Ibáñez-Casas, I., Femia-Marzo, P., Padilla, J. L., Green, C. E., de Portugal, E., y Cervilla, J. A. (2015). Spanish adaptation of the Green Paranoid Thought Scales. *Psicothema*, 27, 74-81.
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Höfler, M., y Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *British Medical Journal*, 342, d738.
- Kwapil, T. R. (1996). A longitudinal study of drug and alcohol use by psychosis-prone and impulsive-nonconforming individuals. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 114-123.
- Kwapil, T. R., y Barrantes-Vidal, N. (2015). Schizotypy: Looking back and moving forward. *Schizophrenia Bulletin*, 41, S366-373.
- Lambert, M., Conus, P., Lubman, D. I., Wade, D., Yuen, H., Moritz, S., ... Schimmelmann, B. G. (2005). The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 141-148.
- Linscott, R. J., y van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 43, 1133-1149.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velásquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*, 26, 334-359.
- López-Ilundain, J. M., Pérez-Nievas, F., Otero, M., y Mata, I. (2006). Inventario de experiencias delirantes de Peters (PDI) en población general española: fiabilidad interna, estructura factorial y asociación con variables demográficas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 34, 94-104.
- Mackie, C. J., O'Leary-Barrett, M., Al-Khudhairy, N., Castellanos-Ryan, N., Struve, M., Topper, L., y Conrod, P. (2013). Adolescent bullying, cannabis use and emerging psychotic experiences: a longitudinal general population study. *Psychological Medicine*, 43, 1033-1044.
- McGrath, J., Welham, J., Scott, J., Varghese, D., Degenhardt, L., Hayatbakhsh, M. R., ... Najman, J. M. (2010). Association between cannabis use and psychosis-related

- outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Archives of General Psychiatry*, 67, 440-447.
- McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., ... Kessler, R. C. (2015). Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry*, 72, 697-705.
- McGuire, P. K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P., y Murray, R. M. (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research*, 15, 277-281.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., y Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-328.
- Muñiz, J., Elosua, P., y Hambleton, R. K. (2013). Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición [International Test Commission Guidelines for test translation and adaptation: Second edition]. *Psicothema*, 25, 151-157.
- Najolia, G. M., Buckner, J. D., y Cohen, A. S. (2012). Cannabis use and schizotypy: the role of social anxiety and other negative affective states. *Psychiatry Research*, 200, 660-668.
- Nunn, J. A., Rizza, F., y Peters, E. R. (2001). The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189, 741-748.
- Peters, E., Joseph, S., Day, S., y Garety, P. A. (2004). Measuring Delusional Ideation: The 21-Item Peters et al. Delusion Inventory. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 1005-1022.
- Rocchetti, M., Crescini, A., Borgwardt, S., Caverzasi, E., Politi, P., Atakan, Z., y Fusar-Poli, P. (2013). Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67, 483-492.
- Saha, S., Scott, J. G., Varghese, D., Degenhardt, L., Slade, T., y McGrath, J. J. (2011). The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry*, 11, 202.
- Schiffman, J., Nakamura, B., Earleywine, M., y LaBrie, J. (2005). Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Research*, 134, 37-42.
- Schubart, C. D., van Gastel, W. A., Breetvelt, E. J., Beetz, S. L., Ophoff, R. A., Sommer, I. E., ... Boks, M. P. (2011). Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychological Medicine*, 41, 1301-1310.
- Skosnik, P. D., Park, S., Dobbs, L., y Gardner, W. L. (2008). Affect processing and positive syndrome schizotypy in cannabis users. *Psychiatry Research*, 157, 279-282.
- Soto-Brandt, G., Portilla Huidobro, R., Huepe Artigas, D., Rivera-Rei, Á., Escobar, M. J., Salas Guzmán, N., ... Castillo-Carniglia, Á. (2014). Evidencia de validez en Chile del Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Adicciones*, 26, 291-302.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P. R., y Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., y Lushene, R. E. (2008). *STAI. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (7ª ed. revisada)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Statistical Package for the Social Sciences. (2006). *SPSS Base 15.0 User's Guide*. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Stefanis, N. C., Dragovic, M., Power, B. D., Jablensky, A., Castle, D., y Morgan, V. A. (2014). The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophrenia Research*, 156, 211-216
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., ... Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine*, 32, 347-358.
- Stowkowy, J., y Addington, J. (2013). Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophrenia Research*, 147, 281-286.
- Valmaggia, L. R., Day, F. L., Jones, C., Bissoli, S., Pugh, C., Hall, D., ... McGuire, P. K. (2014). Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychological Medicine*, 44, 2503-2512.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., y Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.
- van Os, J., Kenis, G., y Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203-312.
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., y Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39, 179-195.
- Vinader-Caerols, C., Monleon, S., y Parra, A. (2014). Physiological and psychological effects of a high dose of alcohol in young men and women. *Adicciones*, 26, 238-246.
- Wade, D., Harrigan, S., Edwards, J., Burgess, P. M., Whelan, G., y McGorry, P. D. (2006). Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 189, 229-234.
- Wisdom, J. P., Manuel, J. I., y Drake, R. E. (2011). Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. *Psychiatric Services*, 62, 1007-1012.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., Francey, S., Hung, T. C., Nelson, B., ... McGorry, P. (2007). Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophrenia Bulletin*, 33, 673-681.
- Zammit, S., Moore, T. H., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., y Lewis, G. (2008). Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 193, 357-363.

# Síntomas psicóticos persistentes después del uso abusivo prolongado de mefedrona: una serie de dos casos

## *Persistent psychotic symptoms after long-term heavy use of mephedrone: A two-case series*

PABLO BARRIO<sup>\*,\*\*</sup>, MATTHEW GASKELL<sup>\*\*\*\*</sup>, JAVIER GOTI<sup>\*,\*\*\*</sup>, SERGI VILARDELL<sup>\*</sup>, JOSEP MARIA FÀBREGAS<sup>\*</sup>.

\* Centro para la Investigación y el Tratamiento de las Adicciones, Dosrius, Barcelona, Spain; \*\*Addictive Behaviors Unit, Clinical Neuroscience Institute, Clinic Hospital, Barcelona, Spain; \*\*\* Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute Clinic of Neurosciences, Hospital Clínic Universitari, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); \*\*\*\*Leeds Addiction Unit, 19 Springfield Mount, Leeds, LS2 9NG, UK.

### Resumen

La mefedrona (4-methylmethcathinone) es un estimulante sintético del grupo de las catinonas. Los usuarios refieren efectos similares a los de la cocaína y el éxtasis, con un potencial adictivo elevado. Dada la creciente tasa de consumo en Europa, cada vez recibe más atención desde el campo de las adicciones. No obstante, poco se sabe sobre las consecuencias a largo plazo de su consumo abusivo. Los dos siguientes casos pueden servir para mostrar alguna de ellas.

El caso 1 es un hombre de mediana edad, quien refería un consumo intravenoso de mefedrona de 3 años de duración. Su patrón de uso consistía en atracones que duraban varios días. Tras varios meses de consumo, aparecieron síntomas psicóticos, especialmente delirios paranoides. Tras ser enviado a una comunidad terapéutica, los síntomas psicóticos se continuaron produciendo pese a mantener una abstinencia prolongada. Se observó una buena respuesta a la risperidona. El caso 2 es un hombre joven, con un consumo abusivo de 2 años de duración, vía nasal. A su llegada a la comunidad terapéutica, el paciente refirió alucinaciones auditivas que remitieron parcialmente con olanzapina. Ambos casos mostraron una buena conciencia de enfermedad, así como ausencia de deterioro en su personalidad.

Dadas las similitudes bioquímicas con otras sustancias con potencial para inducir síntomas psicóticos, y el creciente consumo de mefedrona en Europa, casos similares son esperables en un futuro cercano. El uso de antipsicóticos convencionales parece una estrategia razonable de tratamiento.

*Palabras clave:* mefedrona; catinona; dependencia a sustancias; psicosis; consumo abusivo; nuevas sustancias psicoactivas.

### Abstract

Mephedrone (4-methylmethcathinone) is a synthetic stimulant drug of the cathinone class. Similar effects to those of cocaine and ecstasy are reported by users, with a high addictive potential. Given its increasing rate of consumption in Europe, it is getting more and more attention from the addiction field. In spite of that, little is known about the long-term consequences of prolonged heavy use. The two following cases might depict some of them.

Case 1 was a middle-age man who reported three years of intravenous use of mephedrone. He used to binge for several days in a row. Psychotic symptoms appeared after a few months, especially paranoid delusions. Sent to aftercare in a therapeutic community, delusions kept reappearing after prolonged abstinence. A good response to risperidone was observed.

Case 2 was a young man who used mephedrone heavily for two years, always snorted. Upon admission to the therapeutic community, the patient reported auditory hallucinations that partially remitted with olanzapine. Both cases showed a good insight and no personality deterioration.

Given its similarities to other substances that are known to induce psychotic symptoms, and the increasing consumption of mephedrone around Europe, similar cases are expected in the near future. Conventional antipsychotic treatment seems a reasonable pharmacological approach.

*Keywords:* mephedrone; cathinone; drug dependence; psychosis; heavy use; new psychoactive substances.

*Recibido: Mayo 2015; Aceptado: Septiembre 2015*

#### Enviar correspondencia a:

Pablo Barrio. Mas Mia s/n. Dosrius (Barcelona), 08319, Spain. (0034) 630 213 421.  
E-mail: pbarrio@clinicascita.com.

**L**a mefedrona, una catinona sintética, se sintetizó por primera vez en 1929 (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2010). Sin embargo, su aparición en el contexto del consumo recreativo data de hace pocos años. Produce fuertes efectos estimulantes y entactogénicos, similares a los de la cocaína y la MDMA (Winstock et al., 2011). Su potencial adictivo es alto, y la literatura ha informado de algunos casos de dependencia (Bajaj, Mullen y Wylie, 2010).

Es notable que su consumo haya aumentado espectacularmente en los últimos años, en algunos países alcanzando niveles similares a los de otros estimulantes como la cocaína, las anfetaminas y el éxtasis (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2010). A pesar de ello, poco aparece publicado en la literatura actual acerca de trastornos por el uso de la mefedrona, su historia natural, su tratamiento o sus efectos adversos a largo plazo.

El estudio poblacional más grande hasta la fecha (Winstock et al., 2011), un diseño transversal realizado con usuarios de drogas de clubes, no investigó los síntomas psicóticos asociados a su consumo. Sin embargo, dada su similitud bioquímica con otras sustancias que inducen psicosis, así como el cuerpo específico de evidencia emergente acerca de las catinonas sintéticas, es razonable esperar dichos síntomas en el contexto del consumo de la mefedrona. Como es el caso con otros medicamentos, también sería relevante investigar si los síntomas psicóticos se relacionan con la intoxicación, el síndrome de abstinencia o si pueden persistir después de una abstinencia prolongada (y en esos casos, el riesgo de o la asociación con enfermedades como la esquizofrenia).

Para intentar arrojar algo de luz sobre estas preguntas, presentamos dos casos de adicción a la mefedrona con uso abusivo prolongado, que presentaron síntomas psicóticos persistentes después de una prolongada abstinencia, tratados en una comunidad terapéutica.

### Caso 1

Un hombre de 40 años de edad, blanco, soltero, con educación universitaria y un empleo estable de alta cualificación llegó a nuestro centro de rehabilitación acompañado por su familia. No presentaba antecedentes psiquiátricos, ni personales ni familiares. Solamente figuraba el uso ocasional de la cocaína en sus registros de uso de sustancias. Hace tres años, después de la ruptura de una relación, el paciente comenzó a usar la mefedrona. Al principio la tomaba por vía nasal, pero pronto pasó a su uso intravenoso, generalmente asociado a actividad sexual. El paciente refería atracciones, pudiendo consumir de forma abusiva durante cinco días consecutivos, generalmente dos a tres veces al mes. La cantidad usual que utilizaba durante un atracón era de 1 a 3 gramos al día.

Después de un grave deterioro, tanto en su estado de salud psicológica como en la física, con la aparición de de-

lirios paranoides y de referencia, el paciente comenzó un tratamiento ambulatorio. Debido al fracaso para lograr y mantener la abstinencia, fue trasladado a nuestra comunidad terapéutica, donde pasó 4 meses. Cuando ingresó, no se administraron antipsicóticos, dada la rápida remisión de sus ideas delirantes una vez que llegó a estar completamente abstinentes. La conciencia sobre lo patológico de los síntomas fue relativamente buena por parte del paciente. Sin embargo, en los últimos permisos de fin de semana antes de recibir el alta, informó de la reaparición de las creencias delirantes. Duraron sólo unos minutos, y de nuevo la conciencia de enfermedad era buena, así que no se consideró necesario administrarle ningún medicamento. Finalmente, de nuevo en la comunidad, estos síntomas psicóticos breves y auto-limitados, principalmente creencias delirantes paranoides y de referencia, seguían reapareciendo. Por lo tanto, se prescribió 1 mg cada noche de risperidona, consiguiendo la remisión total hasta el momento de escribir este artículo, tres meses después de recibir el alta de nuestra comunidad terapéutica.

### Caso 2

Un varón de 26 años de edad, blanco, soltero, con educación universitaria y un trabajo de alta cualificación acudió a nuestra comunidad terapéutica acompañado por su familia después de vivir dos años en el Reino Unido, donde había consumido mefedrona diariamente y de forma abusiva (siempre por vía nasal, generalmente entre 1 y 2 gramos). El paciente no tenía ningún antecedente psiquiátrico. También informó del uso ocasional de cocaína. El paciente refirió un uso abusivo de alcohol en los últimos años. Al ingresar, el paciente refirió alucinaciones auditivas, sin ningún impacto conductual o afectivo. Su conciencia sobre el origen de estos síntomas psicóticos fue bastante buena. Se empezó a administrar una dosis alta de olanzapina (hasta 30 mg/ día), con la resolución gradual de las alucinaciones, aunque en el momento de escribir este trabajo, el paciente todavía está en nuestra comunidad terapéutica y aún presenta alucinaciones de duración de unos pocos segundos. No se observó ningún otro síntoma no psicótico.

### Discusión

Este informe sobre las consecuencias psicopatológicas del uso prolongado y abusivo de la mefedrona concuerda con publicaciones anteriores que describen efectos similares de la mefedrona en usuarios abusivos (Dragogna, Oldani, Buoli y Altamura, 2014). Además de las consecuencias habituales de la adicción en sí (deterioro social, orgánico y psicológico), ambos casos presentaron síntomas psicóticos persistentes después de meses de abstinencia de la sustancia. El hecho de que ninguno de los casos presentara historia psiquiátrica previa, nos lleva tentativamente a proponer un origen relacionado con la sustancia.

Dadas sus semejanzas bioquímicas con las anfetaminas y otros estimulantes y su conocido potencial para inducir síntomas psicóticos (Bramness et al., 2012), no sorprende observar tales síntomas después de un uso prolongado y abusivo de mefedrona. Un reciente cuerpo de evidencia está emergiendo, relacionada específicamente con las catinonas sintéticas, su toxicidad bioquímica y neurológica, sus consecuencias conductuales y sus efectos fisiológicos y psiquiátricos (Gregg y Rawls, 2014; Weaver, Hopper y Gundersen, 2015). Sin embargo, dada su novedad, la mayoría de los datos proporcionados por esta investigación están relacionados con las consecuencias agudas del consumo. La evidencia disponible sugiere que los síntomas psicóticos se relacionan con disfunciones en el sistema dopaminérgico (Martínez-Clemente et al., 2014). Además de la dopamina, otros sistemas como el serotoninérgico también podrían ser partes relevantes en la toxicidad global de la droga.

A pesar de la novedad y la naturaleza a corto plazo de estos hallazgos, podría hacerse una comparación tentativa con el caso de la metanfetamina para prever las consecuencias a largo plazo del uso de la mefedrona, ya que las metanfetaminas—bioquímicamente relacionadas con las catinonas sintéticas—son una de las drogas con mayor potencial para inducir síntomas psicóticos más allá de la intoxicación, el síndrome de abstinencia y la abstinencia prolongada (Lichlyter, Purdon y Tibbo, 2011).

Dada la creciente tasa de consumo en Europa, especialmente en el Reino Unido (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2010) y las propiedades altamente adictivas de la sustancia (Weaver et al., 2015), se deben considerar que las consecuencias podrían ser relevantes, ya que se esperan cada vez más casos en los años venideros. De hecho, ya hay algunos informes que sugieren que las drogas de los clubes son de las sustancias que se están observando con más frecuencia en las Unidades de Urgencias (Nogué, Amigó y Galicia, 2014)

Aunque uno de los pacientes sufría delirios y el otro alucinaciones, también es digno de mencionar que su conciencia de enfermedad seguía siendo parcialmente buena en ambos casos, y no se observó deterioro de la personalidad, más atribuido a las psicosis similares a la esquizofrenia. La duración del consumo había sido de 3 y 2 años, respectivamente, por lo tanto se desconoce lo que habría sucedido si el uso abusivo hubiera continuado sin cambios. En este escenario, podría ser útil pensar en un umbral crítico de consumo, asumiendo que más allá de un punto crítico, el consumo puede llevar a síntomas psicóticos persistentes, y si continúa, podría sobrevenir una enfermedad psicótica crónica (Lichlyter et al., 2011).

Las series de casos deben interpretarse con cautela, dadas sus limitaciones pertinentes. Las más relevantes son su carácter observacional y la falta de sujetos de control. Por lo tanto, no es posible establecer plenamente una conexión real y válida entre el uso de drogas y los síntomas

observados. Por ejemplo, no se puede excluir que el uso de la droga y la aparición de los síntomas estuvieran relacionados sólo por casualidad. Por otra parte, otras dos graves limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar este informe. En primer lugar, como no está implementado en la práctica clínica habitual, cuando ingresaron, no se recogió evidencia toxicológica sobre la presencia real de la mefedrona en la orina de los pacientes. Por lo tanto, este informe se basa en los auto-informes de los pacientes. Aunque este hecho puede disminuir la validez, es un enfoque metodológico común en el campo de la adicción. En segundo lugar, ambos pacientes también habían usado la cocaína en el pasado, que también es una sustancia bien conocida por su potencial para inducir psicosis. Sin embargo, ambos informaron que la mefedrona era, de lejos, la principal sustancia de abuso. Este hecho permite atribuir los síntomas psicopatológicos descritos razonablemente a la mefedrona. También existe la posibilidad de que el origen de las alucinaciones estuviera relacionado con el alcohol en el caso 2, que en tal caso, debería ser clasificado como alucinosis alcohólica. Sin embargo, dada la relativa juventud del paciente y que no se observó ningún síndrome de abstinencia ni síntomas de intoxicación durante su estancia en la Clínica, consideramos que es razonable descartar este diagnóstico.

Finalmente, con respecto al tratamiento de síntomas psicóticos asociados a la mefedrona, la poca evidencia que ofrece esta serie de casos sugiere que los antipsicóticos de segunda generación podrían ser útiles, al igual que en otros síntomas psicóticos inducidos por sustancias.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes por dar su permiso para reportar sus casos.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene ningún conflicto de intereses en relación con el presente informe.

## Referencias

- Bajaj, N., Mullen, D., y Wylie, S. (2010). Dependence and psychosis with 4-methylmethcathinone (mephedrone) use. *BMJ Case Reports*, 2010. doi:10.1136/bcr.02.2010.2780
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E.-M., ... Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis—a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12, 221. doi:10.1186/1471-244X-12-221
- Dragogna, F., Oldani, L., Buoli, M., y Altamura, A. C. (2014). A case of severe psychosis induced by novel re-

- creational drugs. *F1000Research*, 3, 21. doi:10.12688/f1000research.3-21.v1
- European Center for Monitoring Drugs and Drug Addiction (2010). Europol–EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone).
- Gregg, R. A., y Rawls, S. M. (2014). Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature. *Life Sciences*, 97, 27–30. doi:10.1016/j.lfs.2013.10.033
- Lichlyter, B., Purdon, S., y Tibbo, P. (2011). Predictors of psychosis severity in individuals with primary stimulant addictions. *Addictive Behaviors*, 36, 137–9. doi:10.1016/j.addbeh.2010.08.019
- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E., y Camarasa, J. (2014). Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One*, 9, e99002. doi:10.1371/journal.pone.0099002
- Nogué, S., Amigó, M., y Galicia, M. (2014). Raves, consumo de drogas y asistencia en urgencias. *Adicciones*, 26, 189–190. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289131590012>
- Weaver, M. F., Hopper, J. A., y Gunderson, E. W. (2015). Designer drugs 2015: assessment and management. *Addiction Science & Clinical Practice*, 10, 8. doi:10.1186/s13722-015-0024-7
- Winstock, A. R., Mitcheson, L. R., Deluca, P., Davey, Z., Corazza, O., y Schifano, F. (2011). Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction*, 106, 154–61. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03130.x

# Análisis segmentario del pelo para detectar la exposición crónica a drogas psicoactivas

## *Segmental hair testing to disclose chronic exposure to psychoactive drugs*

EMILIA MARCHEI\*, ILARIA PALMI\*, SIMONA PICHINI\*, ROBERTA PACIFICI\*, ILEANA-RITA ANTON AIRALDI\*\*, JUAN ANTONIO COSTA ORVAY\*\*, JOAN GARCÍA SERRA\*\*, BARTOLOMÉ BONET SERRA\*\*, OSCAR GARCÍA-ALGAR\*\*\*

\*Unidad de Abuso de Drogas y de Adicciones, Departamento de Investigación Terapéutica y Evaluación de Medicina, Instituto Superior de Sanidad, Roma, Italia; \*\*Servicio de Pediatría, Hospital Can Misses, Ibiza, España; \*\*\*Grupo de Investigación Infancia y Entorno (GRIE), Servicio de Pediatría, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España.

### Resumen

Se presenta el caso de un niño sano de 4 años de edad que ingresa en la sala de hospitalización pediátrica por la sospecha de una intoxicación accidental debido a la ingesta de fármacos narcolépticos (metilfenidato, sertralina y quetiapina), que tomaba de forma pautada su hermano de 8 años de edad que padecía un síndrome de Asperger. La evaluación objetiva de la intoxicación se puede realizar con la determinación de los fármacos y sus metabolitos en matrices biológicas con una ventana de tiempo corta (sangre y orina) o larga (pelo). En el hospital se realizó un análisis de sangre y orina mediante inmunoanálisis (confirmado mediante espectrometría líquida-cromatografía de masas) y se identificó la presencia de sertralina y quetiapina y sus metabolitos. Con la sospecha de administración crónica de fármacos al niño, se procedió al análisis del pelo con cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem. El pelo se dividió en 6 segmentos consecutivos de 2 cm de longitud, de forma que permitieron estudiar la ingesta de los fármacos durante los últimos 12 meses. En los primeros 4 segmentos se encontró quetiapina con una concentración media de  $1,00 \text{ ng/mg} \pm 0,94 \text{ ng/mg}$  de pelo y en todos los segmentos se encontraron sertralina y su metabolito, desmetil-sertralina, con una concentración media de  $2,65 \pm 0,94 \text{ ng/mg}$  y  $1,50 \pm 0,94 \text{ ng/mg}$  de pelo, respectivamente. El análisis de pelo resultó negativo para metilfenidato y su metabolito (ácido ritalínico). La detección en matrices biológicas de fármacos psicoactivos demostró la intoxicación aguda y crónica por quetiapina y sertralina, administradas por la madre.

*Palabras clave:* Análisis segmentario del pelo; Niños; Antidepresivos; Antipsicóticos; Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem.

### Abstract

This study presents the case of a 4-year-old healthy child admitted to the paediatric ward for suspected accidental intoxication due to ingestion of narcoleptic drugs (methylphenidate, sertraline and quetiapine), taken on a regular basis by his 8-year-old brother affected by Asperger syndrome.

Intoxication can be objectively assessed by measurements of drugs and metabolites in biological matrices with short-term (blood and urine) or long-term (hair) detection windows.

At the hospital, the child's blood and urine were analysed by immunoassay (confirmed by liquid chromatography-mass spectrometry), and sertraline and quetiapine and their metabolites were identified. The suspicion that the mother administered drugs chronically prompted the analysis of six, consecutive 2-cm segments of the child's hair, using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, thereby accounting for ingestion over the previous 12 months. Quetiapine was found in the first four segments with a mean concentration of  $1.00 \text{ ng/mg} \pm 0.94 \text{ ng/mg}$  hair while sertraline and its metabolite, desmethyl-sertraline, were found in all segments with a mean concentration of  $2.65 \pm 0.94 \text{ ng/mg}$  and  $1.50 \pm 0.94 \text{ ng/mg}$  hair, respectively. Hair analyses were negative for methylphenidate and its metabolite (ritalinic acid).

Biological matrices testing for psychoactive drugs disclosed both acute and chronic intoxication with quetiapine and sertraline administered by the mother.

*Keywords:* Segmental hair testing; Children; Antidepressants; Antipsychotics; Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

*Recibido: Mayo 2015; Aceptado: Septiembre 2015*

#### Enviar correspondencia a:

Oscar García-Algar. Grupo de Investigación Infancia y Entorno (GRIE) Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). C/Dr. Aiguader 88. 08003 Barcelona, España. E-mail: 90458@hospitaldelmar.cat

**D**ada la severidad de los trastornos pediátricos del estado de ánimo y de ansiedad, y sus consecuencias psicosociales y funcionales, la práctica clínica requiere el desarrollo de enfoques complementarios para casos complejos, por ejemplo, la combinación de antidepresivos con otras drogas psicótropas (Díaz-Caneja, Espliego, Parellada, Arango y Moreno, 2014). La polifarmacia psiquiátrica pediátrica, definido como la ingesta diaria de varios medicamentos psiquiátricos para el mismo o varias condiciones, ha aumentado (Hilt et al., 2014). Los antidepresivos se han convertido en una de las clases de fármacos recetadas en mayor frecuencia en combinación, y es habitual su prescripción conjunta con estimulantes y antipsicóticos en niños y adolescentes afectados por trastornos psiquiátricos (Díaz-Caneja et al., 2014). La preocupación sobre esto incluye la insuficiente evidencia de estudios sobre la efectividad de gran parte de las combinaciones de los medicamentos, y la pobre definición de los efectos secundarios de las combinaciones de medicamentos (Hilt et al., 2014). En particular, los efectos secundarios fueron más comunes en las combinaciones de medicamentos que incluían inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antipsicóticos (Hilt et al., 2014).

Algunos casos han revelado reticencia, pero también el consumo particular o excesivo, más una administración criminal forzada por parte de los padres, principalmente en combinación, y esto potencialmente puede resultar en efectos secundarios severos (Binchy, Molyneux y Manning, 1994; Gaillard et al., 2011; Pawłowicz, Wasilewska, Olanski y Stefanowicz, 2013).

La evaluación objetiva de la intoxicación se puede realizar mediante la detección de los fármacos y sus metabolitos en matrices biológicas con una ventana de tiempo corta (sangre y orina) o larga (pelo); en particular, el análisis de pelo ha mostrado éxito en cuanto a intoxicaciones crónicas pediátricas (García-Algar et al., 2005; Joya et al., 2009, 2011; Papaseit, García-Algar, Simo, Pichini y Farre, 2013; Pichini et al., 2006, 2014a, 2014b, 2014c).

Además, el análisis segmentario del pelo puede revelar las eventuales exposiciones crónicas mes-a-mes (usando segmentos de pelo de 1 cm) y, en algunos casos, identificar patrones de consumo/administración de drogas (Pichini et al., 2006; Thieme, Baumer, Sachs y Teske, 2013).

Detallamos el caso de un niño admitido al hospital por la sospecha de intoxicación con drogas psicoactivas y cuyo análisis segmentario del pelo reveló una intoxicación crónica.

## Método

### Estudio de caso

El servicio pediátrico del hospital ingresa a un niño de 4 años que tiene dolor en sus extremidades inferiores y torpeza. El día previo a su ingreso, la familia notó que su somnolencia aumentaba y que su marcha sufría alteracio-

nes. Durante el examen inicial en urgencias el niño estaba agotado, tenía somnolencia, carecía de fiebre, tosía y tenía secreción nasal espesa. El niño fue ingresado con el diagnóstico de encefalitis versus intoxicación de drogas (dos años antes había sido ingresado debido a un episodio de encefalitis que fue resuelto en un periodo de tres meses). Los resultados fueron normales en cuanto al recuento de células rojas, las pruebas del funcionamiento del hígado y del riñón, incluyendo un análisis del líquido cerebrospinal para determinar la presencia de lactatos y de amonio, tanto como de un TAC de la cabeza. La cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento-espectrometría de masas de sangre y orina reveló la presencia de sertralina y de quetiapina, dos de los tres fármacos psicoactivos (el tercero era metilfenidato) que tomaba el hermano de 8 años, afectado por el síndrome de Asperger.

Una vez hospitalizado, el niño presentó un amplio espectro de síntomas, tales como somnolencia persistente, debilidad generalizada, lenguaje ininteligible, incontinencia urinaria y estreñimiento. Durante los primeros cuatro días, experimentó miosis, lagrimeo y blefaroespasmos. Los síntomas clínicos cambiaron gradualmente durante cuatro días: ningún reflejo profundo a partir del segundo día, una erupción eritematosa en el tercio superior del tórax, cabeza y cuello, movimientos distónicos de las extremidades, señales extrapiramidales y convulsiones tónicas generalizadas con midriasis escasamente reactivo a la luz, tratado con diazepam. A raíz de esto, fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para intensificar su tratamiento y monitoreo. Pocas horas después de ser transferido a la UCI, el niño experimentó una recuperación gradual de su estado de alerta y su tono muscular, finalizó su midriasis, pudo sentarse por sí mismo, sujetó objetos y los movió entre las manos y los alzó. Se observó mejora de su lenguaje, incluyendo la comprensión de órdenes sencillas. Después de 24 horas, el niño fue capaz de andar.

La severidad del cuadro clínico, la similitud del episodio anterior, y la presencia de ambas drogas en las muestras de sangre y de orina motivaron la solicitud del análisis segmentario del pelo, dada la sospecha fundamentada de la administración crónica y no accidental por parte de la madre de metilfenidato, sertralina y quetiapina, que también se administraban a su hermano que había sido prescrito dicho tratamiento.

### Recogida, preparación y análisis de la muestra

Pelo del niño, con una medida de 12 cm, fue cortado en 6 segmentos de 2 cm, representando una ventana de tiempo de aproximadamente 2 meses por segmento, para un total de 12 meses. Dichas muestras de pelo fueron analizadas para la presencia de metilfenidato, sertralina y quetiapina y sus metabolitos (ácido ritalínico y desmetil-sertralina) y cualquier otro abuso de droga eventual. En el momento del análisis, el metabolito de quetiapina 7-hidroxi-quetiapina

no estaba disponible. Resumiendo brevemente, las muestras de pelo (20 mg) se cortaron en trazos más cortos y, después de su descontaminación con diclorometano y metanol, se añadió 10 µl usando como patrón interno (prometazina 2 µg/ml) y tratado con 500 ml M3 de solución amortiguadora (Comedical, Trento, Italia) durante una hora a 100 °C. Después, las muestras tratadas se enfriaron a temperatura ambiente y 100 µL del extracto M3 fue diluido con 900 µL de agua antes de analizar un volumen de muestra de 10 µL mediante cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem. La cromatografía de fase reversa se realizó usando una columna de Acquity UPLC HSS C18 (2.1 mm × 150 mm, 1.8 µm) con una elución en gradiente lineal con dos disolventes: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (disolvente A) y 0,1% ácido fórmico en agua (disolvente B). El disolvente A se mantuvo al 10% durante el primer 0,5 minuto. Se incrementó hasta el 55% entre minutos 0,5 a 4, se mantuvo al 55% entre minutos 4 a 6, y después se volvió a disminuir hasta el 10% entre minutos 6 a 6,1 min y se mantuvo al 10% entre minutos 6,1 a 10 para su re-equilibrado. La velocidad de flujo se mantuvo constan-

te, a 0,4 mL/min durante el análisis. Los analitos separados se detectaron con un espectrómetro de masas triple cuadrupolo triple operado en modo monitorización de reacciones múltiples (MRM) usando ionización por electrospray (ESI) positivo. Las condiciones ESI fueron las siguientes: voltaje capilar de 3.0 kV, temperatura de evaporación del solvente de 600 °C, temperatura de la fuente de 150 °C, velocidad de flujo del gas del cono de 60 L/h, velocidad de flujo de evaporación del solvente de 1100 L/h y velocidad de flujo de gas de colisión de 0.13 mL/min. Se definieron los valores para los voltajes de la energía del cono, las transiciones MRM, y los voltajes de la energía de colisión para cada analito (Tabla 1). El método fue validado según descripciones previas (Pichini et al., 2014a) y aplicado con un límite de cuantificación de 0,1 ng/g y un límite de detección de 0,04 ng/g. La linealidad varió entre 0,1 a 10 ng/g. La imprecisión fue menor del 10%, la recuperación analítica varió entre el 70,1% y el 95,3% y la eficiencia del proceso fue del 80,9%. Todos los analitos estudiados mostraron supresión/aumento de iones no significativos (menos de 10% de supresión de la señal analítica debido al efecto de la matriz).

Tabla 1. Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM)

Analitos	Tiempo de retención (min)	Transiciones MRM					
		Cuantificación			Confirmación		
		m/z	CV (V)	CE (eV)	m/z	CV (V)	CE (eV)
Ácido Ritalínico	2,99	220,3 > 84,2	30	16	220,3 > 174,2	30	20
Metilfenidato	3,51	234,3 > 84,1	26	18	234,3 > 56,1	26	32
Quetiapina	4,16	384,2 > 221,2	26	36	384,2 > 253,2	26	20
Desmetil-sertralina	5,48	292,2 > 159,0	8	28	292,2 > 275,1	8	16
Sertralina	5,68	306,2 > 159,1	14	30	306,2 > 275,1	14	14
Prometazina (IS)	4,84	285,2 > 198,1	22	28			

## Resultados

Tabla 2 muestra los resultados de los análisis del pelo usando los seis segmentos de 2.0 cm recogidos después de la admisión hospitalaria del niño. No había presencia de metilfenidato y su metabolito, ácido ritalínico, en ningún

segmento analizado, mientras que sí que había presencia de quetiapina en todos los segmentos correspondientes a los últimos ocho meses, y de sertralina y su metabolito desmetil-sertralina en todos los segmentos correspondientes a los últimos doce meses.

Tabla 2. Drogas psicoactivas en la muestra de pelo del niño intoxicado

Segmento (cm)	Metilfenidato (ng/mg)	Ácido Ritalínico (ng/mg)	Quetiapina (ng/mg)	Sertralina (ng/mg)	Desmetil-sertralina (ng/mg)
0-2	nd	nd	2,29	4,28	3,79
2-4	nd	nd	1,23	3,28	1,89
4-6	nd	nd	0,40	2,07	0,87
6-8	nd	nd	0,10	2,25	1,66
8-10	nd	nd	nd	1,88	0,41
10-12	nd	nd	nd	2,13	0,39

La concentración de quetiapina disminuye desde 2.29 ng/mg en el segmento proximal hasta 0.10 ng/mg en el segmento distal.

Se halló sertralina y su metabolito, desmetil-sertralina, en todos los segmentos. No obstante, la concentración de sertralina fue bastante estable en los segmentos distales y aumentaba únicamente en los segmentos correspondientes a los últimos cuatro meses, mientras que la concentración de los metabolitos disminuía del segmento proximal al distal.

## Discusión

El análisis del pelo de un niño de cuatro años hospitalizado con síntomas neurológicos de una posible intoxicación mostró una intoxicación crónica con dos drogas psicoactivas: quetiapina y sertralina, debido a la administración criminal por parte de su madre de las drogas prescritas a su hermano.

Son pocos los datos publicados sobre la concentración de quetiapina y sertralina en pelo. Únicamente encontramos un estudio publicado que informaba sobre la concentración de quetiapina en el pelo de adultos tratados con dosis de entre 200 y 1200 mg (Binz, Yegles, Schneider, Neels y Crunelle, 2014). Las concentraciones de quetiapina variaron entre 0,35 a 10,21 ng/mg pelo, con concentraciones de 7-hydroxy-quetiapina de entre 0,02 y 3,19 ng/mg pelo en los segmentos de pelo con una longitud de dos cm o más. Los individuos mostraron una tendencia en cuanto a la concentración de quetiapina similar a la nuestra: un descenso lineal del segmento proximal al distal. La hipótesis de los autores es que es más probable que dicha disminución de la concentración se deba al efecto de tratamientos capilares cosméticos (p. ej., champús y otros productos) que a un cambio en la retención o las dosis. Esto es coherente con el efecto reconocido internacionalmente de tratamientos capilares cosméticos y del efecto del sudor en la disminución de la concentración xenobiótica desde los segmentos proximales hasta los distales (Jurado, Kintz, Menendez y Repetto, 1997). De manera similar, sólo un estudio informó de la concentración de sertralina en pelo humano post-mortem con concentraciones de sertralina de entre 0,6 y 1,6 ng/mg pelo, con variaciones de las concentraciones de desmetil-sertralina de entre 0,5 y 2.6 ng/mg pelo, de una persona fallecida (Wille et al., 2009).

Aunque son escasos los datos de análisis de pelo de quetiapina y sertralina en niños, podemos concluir, dados los resultados obtenidos, que el niño fue tratado con ambas drogas de manera continua. En general, las manifestaciones clínicas de la toxicidad de las drogas antipsicóticas incluye varios grados de depresión del sistema nervioso central, efectos anticolinérgicos, cambios pupilares, convulsiones, hipotensión, y anomalías de la conducción cardiaca (Cobaugh et al., 2007). Es más, muchos pacientes que sufren una sobredosis con inhibidores selectivos de la recaptación

son asintomáticos (Sarko, 2000). Los síntomas, cuando se manifiestan, suelen ser autolimitados y consisten de taquicardia, somnolencia, temblores, náuseas, agitación, alucinaciones visuales, diaforesis, eritema y vomiteras (Grenha, Garrido, Brito, Oliveira y Santos, 2013; Myers, Dean y Krenzelok, 1994; Pao y Tipnis, 1997).

En nuestro estudio de caso, los síntomas del niño que resultaron de la ingestión de drogas psicótropas y la exposición crónica fueron establecidos en base a la presencia de quetiapina y sertralina en el pelo. El pico de la concentración de la droga ocurre en la sección de pelo de 0 a 2 cm para ambas quetiapina y sertralina, sugiriendo que estas drogas fueron ingeridas de manera accidental, intencional o forzada, en cuantías no insignificantes antes de la intoxicación aguda y, como consecuencia, la hospitalización.

Las implicaciones clínicas principales de este caso se relacionan con la utilidad del análisis de pelo para descubrir el consumo o la exposición crónicos a drogas recetadas (y también en el caso de drogas adictivas) en relación a sobredosis, combinación o polifarmacia.

## Conclusiones

El análisis de pelo es complementario a las analíticas de sangre y de orina para descubrir una intoxicación crónica sospechada en relación a xenobióticos tóxicos en la presencia y/o ausencia de una intoxicación aguda. Además, el análisis segmentario del pelo puede aportar información acerca de si la sustancia se ingirió de manera continua con anterioridad del supuesto incidente, o si la sustancia se ingirió únicamente durante un periodo corto que corresponde al momento del incidente.

## Reconocimientos

Los autores desean expresar su gratitud a Dra. Claudia Mortali, Dra. Luisa Mastrobattista y Dra. Adele Minutillo por su asistencia técnica y a Recercaixa por su soporte.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

## Referencias

- Binchy, J. M., Molyneux, E. M. y Manning, J. (1994). Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *British Medical Journal*, 308, 1335.
- Binz, T. M., Yegles, M., Schneider, S., Neels, H. y Crunelle, C. L. (2014). Time resolved analysis of quetiapine and 7-OH-quetiapine in hair using LC/MS-MS. *Forensic Science International*, 242, 200-203. doi: 10.1016/j.forsci-int.2014.07.002

- Cobaugh, D. J., Erdman, A. R., Booze, L. L., Scharman, E. J., Christianson, G., Manoguerra, A. S. y Troutman, W.G. (2007). Atypical antipsychotic medication poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, *45*, 918-942.
- Díaz-Caneja, C. M., Espliego, A., Parellada, M., Arango, C. y Moreno, C. (2014). Polypharmacy with antidepressants in children and adolescents. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*, 1063-1082. doi: 10.1017/S1461145712001265
- Gaillard, Y., Breuil, R., Doche, C., Romeuf, L., Lemeur, C., Prevosto, J. M. y Fanton, L. (2011). Detection of amitriptyline, nortriptyline and bromazepam in liver, CSF and hair in the homicidal poisoning of a one-month-old girl autopsied 8 months after death. *Forensic Sciences International*, *207*, e16-e18. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.11.010
- García-Algar, O., López, N., Bonet, M., Pellegrini, M., Marchei, E. y Pichini S. (2005). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) intoxication in an infant chronically exposed to cocaine. *Therapeutic Drug Monitoring*, *27*, 409-411.
- Grenha, J., Garrido, A., Brito, H., Oliveira, M. J. y Santos, F. (2013). Serotonin syndrome after sertraline overdose in a child: a case report. *Case Reports in Pediatrics*, *2013*: 897902. doi: 10.1155/2013/897902.
- Hilt, R. J., Chaudhari, M., Bell, J. F., Wolf, C., Koprowicz, K. y King, B. H. (2014). Side effects from use of one or more psychiatric medications in a population-based sample of children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *24*, 83-89. doi: 10.1089/cap.2013.0036
- Joya, X., Papaseit, E., Civit, E., Pellegrini, M., Vall, O., García-Algar, O.,... Pichini, S. (2009). Unsuspected exposure to cocaine in preschool children from a Mediterranean city detected by hair analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*, *31*, 391-395. doi: 10.1097/FTD.0b013e31819c3f2b
- Joya, X., Fríguls, B., Simó, M., Civit, E., de la Torre, R., Palomeque, A.,... García-Algar, O. (2011). Acute heroin intoxication in a baby chronically exposed to cocaine and heroin: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, *5*, 288. doi: 10.1186/1752-1947-5-288. doi: 10.1186/1752-1947-5-288
- Jurado, C., Kintz, P., Menéndez, M. y Repetto, M. (1997). Influence of the cosmetic treatment of hair on drug testing. *International Journal of Legal Medicine* *110*, 159-163.
- Myers, L. B., Dean, B. S. y Krenzelok, E. P. (1994). Sertraline (Zoloft): A pediatric overdose approach. *Veterinary and Human Toxicology*, *36*, 361.
- Pao, M. y Tipnis, T. (1997). Serotonin syndrome after sertraline overdose in a 5 year old girl. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, *151*, 1064-1067.
- Papaseit, E., García-Algar, O., Simó, S., Pichini, S. y Farré, M. (2013). Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: monitoring in biological matrices. *Anales de Pediatría*, *78*, 123. e1-e123.10. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.08.015
- Pawłowicz, U., Wasilewska, A., Olanski, W. y Stefanowicz M. (2013). Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Białystok, Poland. *Emergency Medicine Journal*, *30*, 712-716. doi: 10.1136/emmed-2012-201376
- Pichini, S., Poudevida, S., Pujadas, M., Menoyo, E., Pacifici, R., Farré, M. y de la Torre, R. (2006). Assessment of chronic exposure to MDMA in a group of consumers by segmental hair analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*, *28*, 106-109.
- Pichini, S., Gottardi, M., Marchei, E., Svaizer, F., Pellegrini, M., Rotolo, M. y Pacifici, R. (2014a). Rapid extraction, identification and quantification of drugs of abuse in hair by immunoassay and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *52*, 679-686. doi: 10.1515/cclm-2013-0784
- Pichini, S., Rotolo, M. C., García, J., Girona, N., Leal, L., García-Algar, O. y Pacifici, R. (2014b). Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic Science International*, *245C*, e33-e35. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.10.027
- Pichini, S., García-Algar, O., Alvarez, A., Gottardi, M., Marchei, E., Svaizer, F.,... Pacifici, R. (2014c). Assessment of unsuspected exposure to drugs of abuse in children from a Mediterranean city by hair testing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*, 2288-2298. doi: 10.3390/ijerph110202288
- Sarko, J. (2000). Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Pharmacologic Advances in Emergency Medicine*, *18*, 637-654.
- Thieme, D., Baumer, C., Sachs, H. y Teske, J. (2013). Screening and long term retrospection of psychoactive drugs in presumptive drug-facilitated crimes using segmented single hair. *Drug Test Analysis*, *5*, 736-740. doi: 10.1002/dta.1502
- Wille, S.M., De Letter, E.A., Piette, M.H., Van Overschelde, L.K., Van Peteghem, C.H. y Lambert, W.E. (2009). Determination of antidepressants in human postmortem blood, brain tissue, and hair using gas chromatography-mass spectrometry. *International Journal of Legal Medicine*, *123*: 451-458. doi: 10.1007/s00414-008-0287-6.

# El alcoholismo y su abordaje desde una perspectiva ciudadana

## *Alcoholism and its treatment approach from a citizen perspective*

ANTONI GUAL\*, JOSÉ ÁNGEL ARBESÚ\*\*, JOSÉ ZARCO\*\*\*, HUGO LÓPEZ-PELAYO\*,  
LAIA MIQUEL\*, JULIO BOBES\*\*\*\*.

\* Grup de Recerca en Addiccions Clínic. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Red de Trastornos adictivos (RETICS); \*\*Médico de Familia. Coordinador Área de Neurociencias de Semergen. Centro de Salud de la Eria. Oviedo; \*\*\*Médico de Familia. Coordinador Grupo de Intervención en Drogas semFYC. CS Ibiza. SERMAS; \*\*\*\*Área de Psiquiatría – Universidad de Oviedo – Centro de Investigación Biomédica en Red área de Salud Mental (CIBERSAM).

### Resumen

*Introducción:* El objetivo del estudio es describir el consumo de alcohol de la población general española, conocer la opinión que tienen los ciudadanos de su consumo, del alcoholismo y de su abordaje terapéutico.

*Métodos:* Estudio descriptivo transversal mediante encuesta telefónica que se realizó en mayo de 2015. Se seleccionó una muestra representativa de la población adulta española a quien se le preguntó acerca de su patrón de consumo de alcohol, percepción de riesgo, opinión acerca del alcoholismo, y consecuencias del consumo, y abordaje terapéutico. Se diseñó un cuestionario ad hoc utilizando el AUDIT-C para determinar el patrón de consumo. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial según las características socio-demográficas.

*Resultados:* El 22,1% presentan un consumo de riesgo, siendo mayor en los hombres y los jóvenes. Mayoritariamente el alcoholismo es considerado una enfermedad y más del 75% de los ciudadanos coinciden que el alcohol tiene consecuencias negativas en la salud a nivel sociolaboral y familiar. La percepción de riesgo que tienen los ciudadanos de su consumo es mayor de lo esperado (37,6%). El 67,7% considera al médico de familia capacitado para atender los problemas relacionados con el consumo de alcohol, sobre todo entre las mujeres y los ciudadanos de mayor edad.

*Conclusiones:* El consumo de riesgo es muy prevalente entre los ciudadanos españoles sobre todo entre los jóvenes (31,8%). Existe una alta autopercepción de riesgo del consumo de alcohol. La mayoría de ciudadanos coinciden que el médico de familia está capacitado para tratar el alcoholismo.

*Palabras clave:* alcohol; detección; prevención; tratamiento; percepción de riesgo

### Abstract

*Introduction:* The main objective of the study is to describe alcohol consumption in the general Spanish population, to discover citizens' opinion on their alcohol consumption, on alcoholism and on treatment approaches.

*Methods:* In 2015 a cross-sectional study was carried out by means of a telephone survey. A representative sample was selected. Participants were asked about their alcohol consumption, their perception of risk regarding their pattern of alcohol consumption, about their opinion on alcoholism, alcohol consequences and the treatment approach. A questionnaire was designed. The Alcohol Use Disorders Identification Test-C was used to define the pattern of alcohol intake. A descriptive and an statistical inference analysis were done.

*Results:* 22.1% were classified as risky drinkers, with a higher proportion in young males. The majority of individuals think that alcoholism is an illness, and more than 75% agree that alcohol has negative consequences on health, social functioning, occupational functioning and family relationships. Furthermore, the perception of risk that citizens have regarding their own drinking pattern is high (37.6%). 67.7% considered that the general practitioner can manage alcoholism, with females and older people believing this most strongly.

*Conclusions:* Alcohol consumption is very prevalent in the Spanish population, especially in young people (31.8%). The perception of alcohol risk is high. The majority agree with the fact that general practitioners are well prepared for treating alcohol problems.

*Keywords:* alcohol; screening; prevention; treatment; risk perception.

*Recibido: Noviembre 2015; Aceptado: Febrero 2016*

#### Enviar correspondencia a:

Antoni Gual Solé. Teléfono: 932275400. Unidad de Conductas Adictivas. Hospital Clínic de Barcelona, calle Villarroel 170, 08036, Barcelona.  
E-mail: [tgual@clinic.ub.es](mailto:tgual@clinic.ub.es).

**E**l consumo de alcohol es el tercer factor de riesgo más importante de morbi-mortalidad en todo el mundo (World Health Organization, 2011). Además, es responsable del 6,8%-9,6% de años de vida ajustados por discapacidad (Degenhardt et al., 2013; Patel et al., 2015) y de más de 200 enfermedades y condiciones médicas (World Health Organization, 2011). De forma preocupante se ha venido observando en los últimos años, en el estado español, cambios en el patrón de consumo de alcohol como por ejemplo un incremento en la frecuencia de los episodios de ingesta masiva episódica de alcohol (“binge drinking”), principalmente en las mujeres. Por otra parte, el consumo masivo episódico es uno de los factores pronósticos de gravedad más importantes en el alcoholismo (Dawson, Li, y Grant, 2008; Gmel, Kuntsche, y Rehm, 2011). Este patrón de consumo requiere de intervenciones más específicas que la habitual intervención breve (Rubio et al., 2015), que debería incluir dos factores muy relacionados con la ingesta en atracción como son las expectativas sobre el consumo de alcohol del propio sujeto y la percepción del riesgo que pueda ocasionar esta sustancia en la salud individual (Cortés, Gimenez-Costa, Motos, y Cadaveira, 2014). Estos dos aspectos han sido poco explorados en la población general. Los pocos estudios relacionados con el tema de la percepción de riesgo del consumo de alcohol se focalizan en aspectos distintos a la autopercepción del propio consumo como son la comparación de la percepción de riesgo del consumo de alcohol con la de otras sustancias (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013) o la percepción del riesgo que se le supone al alcohol en el conjunto de la población (Bischof, Bischof, Meyer, & Rumpf, 2015; Karlsson, 2012). No existe ningún estudio que analice la autopercepción de riesgo y la preocupación que tienen los ciudadanos de su propio consumo a pesar de considerarse un marcador pronóstico relevante (Bertholet, Faouzi, Studer, Daepfen, & Gmel, 2013; Bischof et al., 2015).

El alcoholismo es una enfermedad crónica (Erdozain y Callado, 2014) cuya prevalencia estimada es del 5,4% en los hombres y del 1,5% en las mujeres adultas europeas, que equivale a unos 12 millones de personas afectadas solo en Europa. En España, se estima que 202 010 ciudadanos padecen dicha patología (1,2% de los hombres y un 0,2% de las mujeres) (Rehm, Shield, Rehm, Gmel, y Frick, 2012). Estas cifras son equivalentes a otras condiciones médicas crónicas tratables como la esquizofrenia (0,3-0,8%) (Ayuso-Mateos, Gutierrez-Recacha, Haro, y Chisholm, 2006; Moreno-Küstner et al., 2016) o el VIH (0,3%) (UNAIDS, 2014).

El alcoholismo es un problema de salud de importantes implicaciones sociales, considerada muy estigmatizante incluso, en mayor medida, que otros trastornos mentales como la esquizofrenia o la depresión (Schomerus et al., 2011) o enfermedades médicas donde los hábitos de vida tienen un papel relevante como en la diabetes mellitus o la hipertensión. El estigma tiene una implicación clínica relevante dado que se

le ha relacionado con una menor autoeficacia para rechazar bebidas alcohólicas (Schomerus et al., 2011). En general, es importante tener en cuenta que la mayor aceptación por parte de la sociedad de las personas con problemas de salud mental influye positivamente en el pronóstico de las mismas, por ejemplo reduciendo las tasas de suicidio a nivel poblacional (Schomerus et al., 2015). Por otra parte, considerar los trastornos mentales como un continuum parece estar relacionado con menores niveles de estigmatización (Schomerus, Matschinger, y Angermeyer, 2013). En el caso del consumo de alcohol, recientemente se ha propuesto utilizar el concepto de “heavy use over time” traducido como “consumo excesivo reiterado” con el fin de relegar el concepto estigmatizante de alcoholismo y dar mayor peso a la cantidad de alcohol consumida a lo largo del tiempo que es lo que tiene una relación directa con la morbi-mortalidad (Rehm et al. 2013). Los criterios diagnósticos del DSM-V también incorporan la idea de continuum en los diagnósticos psiquiátricos con el fin de reducir el estigma que existe en salud mental.

El estigma que envuelve a la enfermedad está implicado en las bajas tasas de acceso al tratamiento (15,3%) (Hasin y Grant, 2015; Luoma et al., 2007; Wolstenholme et al., 2013) a pesar de ser una condición médica que dispone de tratamientos farmacológicos e intervenciones psicológicas eficaces (Kaner et al., 2009; Rösner et al., 2010; Smedslund et al., 2011). En España, las tasas de acceso a tratamiento son ligeramente mejores que en nuestro entorno europeo (7,6%). Sin embargo, es muy inferior a otras enfermedades mentales como por ejemplo la esquizofrenia (82,2%), la depresión mayor (54,6%), el trastorno bipolar (60,1%), el trastorno por ansiedad generalizada (37,7%) o el trastorno obsesivo-compulsivo (75,4%) (Robert, Saxena, Levav, y Saraceno, 2004).

Los objetivos de este estudio son: 1) Describir el patrón de consumo de alcohol de la población estudiada; 2) Describir y explorar la percepción de la ciudadanía sobre su propio nivel de consumo de alcohol y los factores socio-demográficos y clínicos asociados; 3) Describir y explorar el concepto que tienen los ciudadanos del alcoholismo y sus efectos, así como la opinión que tienen de los profesionales sanitarios encargados del abordaje del alcoholismo. Esperamos observar un patrón de consumo similar al observado en la población general y una percepción de riesgo del propio consumo baja. Conocer la percepción que tienen los ciudadanos de su propio consumo, así como la opinión que tienen del alcoholismo y sus consecuencias y los factores asociados son elementos necesarios para entender mejor el estigma alrededor de la enfermedad, y así poder diseñar estrategias poblacionales eficaces para su prevención.

## Métodos

### *Diseño y población de estudio*

Se realizó un estudio descriptivo observacional transversal. La muestra se extrajo de la población diana adulta (18

a 65 años) de todo el ámbito geográfico español. Se seleccionaron 4250 individuos (2136 hombres y 2114 mujeres) de forma representativa de la población española mediante un muestreo aleatorio estratificado una fijación homogénea por comunidad autónoma y proporcional por sexo y edad. Esta muestra supone una fracción de muestreo del 0,14% para un error muestral del 1,53% (intervalo de confianza del 95,5%). Los datos de referencia para la selección del universo muestral fueron el padrón continuo del Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 1 de enero de 2014. Un 13,6% de las personas contactadas telefónicamente rechazaron ser encuestadas y únicamente un 0,2% no finalizaron la encuesta telefónica.

### Evaluación

Se evaluó a los individuos mediante contacto telefónico. Se diseñaron cuestionarios que incluían datos sociodemográficos (edad, sexo, nivel de ingresos económicos y situación laboral) y de consumo declarado. Para determinar la cantidad y frecuencia de consumo se utilizó el AUDIT-C. Se consideró como unidad de bebida estándar (UBE) el equivalente a 10 gramos de alcohol puro (Gual, Martos, Lligoña, y Llopis, 1999).

A partir de los resultados obtenidos en el AUDIT-C se determinó el nivel de consumo de riesgo siguiendo el siguiente criterio: 1) no consumo (0 puntos), bajo riesgo (1-3 puntos o 4 puntos pero todos en la primera pregunta), riesgo moderado (4 o 5 puntos), riesgo alto (6 o 7 puntos), riesgo muy alto (8 a 12 puntos). Además se preguntó por la autopercepción de riesgo y la preocupación del propio consumo de alcohol. Por otro lado, se preguntó a los ciudadanos su opinión sobre el alcoholismo en cuanto si es considerado una enfermedad o un vicio y sus efectos positivos o negativos en la salud física, mental o en el ámbito familiar o sociolaboral. Y para terminar se les pidió la opinión en relación al tipo de profesional sanitario que debería tratar los problemas de alcohol (especialista, personal de atención primaria u otros) y cuál es su percepción sobre el profesional de atención primaria y su intervención en el consumo de alcohol.

### Análisis estadístico

Los datos se han ponderado en función de edad, género y comunidad autónoma de origen. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas continuas fueron descritas a través de la media y las categóricas a través de número de sujetos y porcentajes. Se excluyó del análisis aquellas respuestas de tipo "no sabe/no contesta".

Para comparar entre grupos variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en función de la distribución de las variables. Se prefijó un valor de  $p < 0,05$  para establecer significancia estadística con la aplicación de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se realizó análisis bivalente considerando

Tabla 1. Datos socio-demográficos de los pacientes entrevistados y resultados de la encuesta a los ciudadanos (n=4250)

	n (%)
<b>Género (hombres)</b>	2136 (50,3)
<b>Edad (años)</b>	
≤ 35 años	1450 (34,1)
> 35 años	2800 (65,9)
<b>Nivel educativo</b>	
Primarios	920 (21,7)
Secundarios	1527 (36)
Universitarios	1790 (42,3)
<b>Actividad laboral</b>	
Trabajador	2381 (56,2)
Estudiante	443 (10,4)
Otra situación	1415 (33,4)
<b>Nivel ingresos económicos</b>	
Igual o inferior 2000€/mes	2440 (63,3)
Superior 2000€/mes	1412 (36,7)
<b>Consumo de riesgo según AUDIT-C</b>	
No consumo	938 (22,5)
Bajo riesgo	2310 (55,4)
Riesgo moderado	664 (15,9)
Riesgo alto	205 (4,9)
Riesgo muy alto	51 (1,2)
<b>Autopercepción de riesgo del consumo</b>	
Muy baja, baja	2433 (73,8)
Moderada	811 (24,6)
Alta, muy alta	54 (1,6)
<b>¿En alguna ocasión le ha preocupado la cantidad de alcohol que ingiere?</b>	
Sí	345 (37,6)
<b>En su opinión ¿qué es para usted el alcoholismo?</b>	
Vicio	361 (8,5)
Enfermedad	3623 (87,1)
Ambas	174 (4,2)
<b>Si conociera a alguien con alcoholismo, ¿Dónde cree que debería acudir?</b>	
Atención Primaria	1333 (33,5)
Atención Especializada	1209 (30,4)
Otros	1436 (36,1)
<b>¿Considera que el médico de familia es un profesional adecuado para abordar los problemas de alcohol?</b>	
Sí	2764 (67,6)
<b>Consecuencias negativas del consumo de alcohol (totalmente de acuerdo)</b>	
Problemas de salud mental	3381 (79,7)
Problemas de salud física	3326 (78,3)
<b>Accidentes</b>	3901 (91,9)
Problemas en el entorno familiar	3617 (85,1)
Problemas en el entorno Laboral	3528 (83,1)
Problemas en el entorno social	3045 (71,8)

los datos sociodemográficos y el nivel de consumo de riesgo de alcohol como variables independientes y el resto de variables como dependientes. Se realizaron varios análisis multivariantes para determinar la relación entre la autopercepción del riesgo del propio consumo (muy bajo, bajo vs moderado, alto, muy alto), la percepción del propio consumo, la opinión que tienen los ciudadanos del concepto alcoholismo, del lugar donde se debería atender la enfermedad y del profesional encargado de su tratamiento y las variables socio-demográficas y clínicas. Se recategorizaron para su análisis las siguientes variables: edad (utilizando los 35 años como punto de corte de la misma manera que se realiza en el estudio EDADES), actividad laboral, nivel de ingresos económicos, nivel de riesgo de consumo de alcohol, frecuencia de consumo de alcohol, cantidad de consumo de alcohol por ocasión, frecuencia de ingesta masiva de alcohol, percepción de consumo de alcohol, preocupación por el consumo de alcohol, percepción sobre el alcoholismo, consecuencias negativas y positivas del consumo de alcohol.

### Resultados

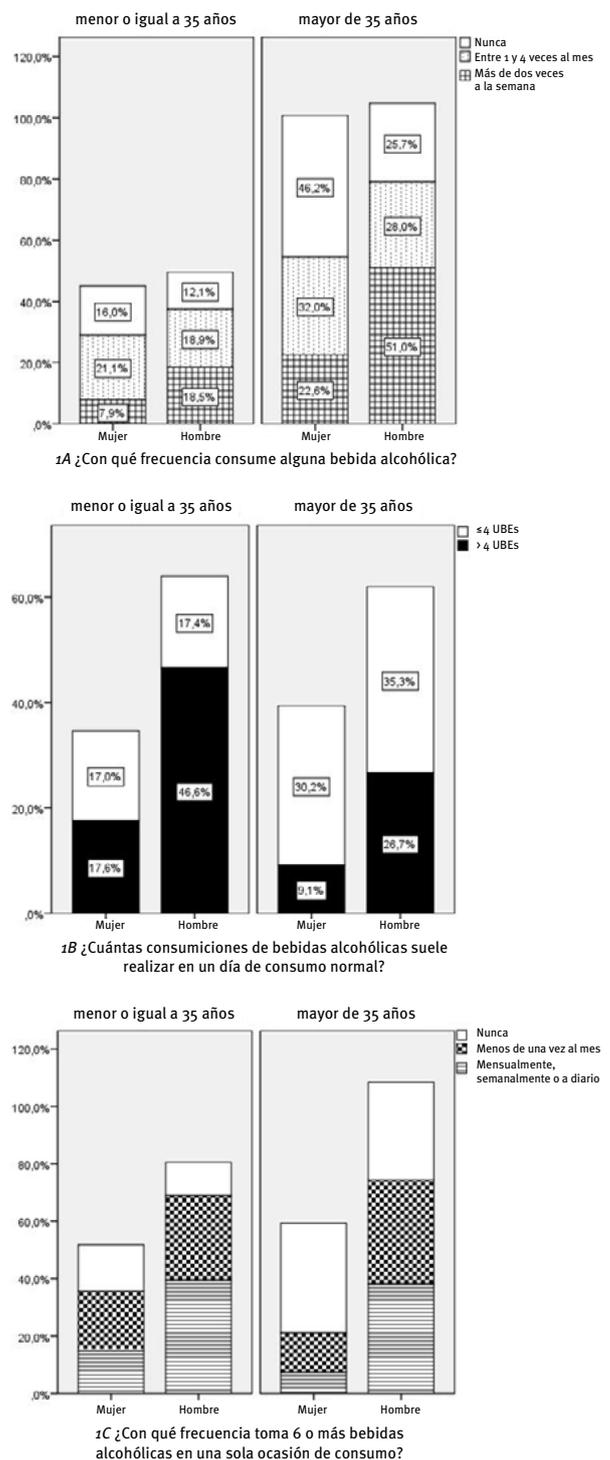
Se entrevistaron un total de 4250 ciudadanos. Las características socio-demográficas de la muestra quedan detalladas en la Tabla 1.

#### Patrón de consumo de alcohol y consumo de riesgo

Un 77,5% (n=3230) declaraban consumo de alcohol en el último año. Un 23,6% de los encuestados bebían más de dos días a la semana, un 5,1% de los encuestados bebían más de 4 UBE/ocasión y un 10,7% realizaban consumo de más de 5 UBE/ocasión con una frecuencia mensual o mayor. La figura 1A nos muestra como a mayor edad la frecuencia de consumo crece en ambos sexos, aunque es más acusado en el caso de los hombres. Por otro lado, los hombres más jóvenes consumen mayor cantidad de bebidas por ocasión (Figura 1B). En relación a los episodios en atracón podemos observar que el porcentaje de personas que nunca los realizan aumenta con la edad, aun así siguen siendo más comunes entre los hombres (Figura 1C).

Observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar la frecuencia y la cantidad de consumo según el sexo, la edad (Tabla2), el nivel laboral y los ingresos económicos. Los estudiantes (17,6% versus 23,8% versus 25,1%, Chi2=79,2, p<,001) suelen ser los que beben con menos frecuencia y aquellos con unos ingresos económicos superiores a 2000€ beben en un mayor número de ocasiones a la semana (27,3% versus 21,2%, Chi2=59,5, p<,001). Los estudiantes beben con más frecuencia más de 4 consumiciones en comparación con las personas trabajadoras o en otras circunstancias laborales (12,2% versus 4,3% versus 4%, chi2= 42,9, p<,001). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el nivel de ingresos económicos. Los hombres y las perso-

Figura 1. AUDIT-C según edad y sexo



nas más jóvenes beben proporcionalmente más veces 5 o más bebidas por ocasión (tabla 2) así como los estudiantes (24,3% versus 8,8% versus 9,2%, Chi2=115,9, p<,001).

Un 22,1% de los que declararon su patrón de consumo de alcohol cumplían criterios de consumo de riesgo. El 32,7% de los hombres son consumidores de riesgo frente al 11,3% de las mujeres (chi2=227,8, p<,001). El 31,8% son jóvenes

Tabla 2. Diferencias de sexo y edad en las distintas variables estudiadas (n=4250)

	Sexo				x <sup>2</sup>	p-valor	Edad				x <sup>2</sup>	p-valor
	Mujer		Hombre				≤35 años		>35 años			
	n	%	n	%			n	%	n	%		
<b>¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?</b>												
Nunca	584	27,7	355	16,7	216,2	<,001	264	18,2	675	24,2	77,1	<,001
Entre 1 y 4 veces al mes	1219	57,8	1080	50,7			920	63,5	1379	49,4		
Más de dos veces a la semana	305	14,5	695	32,6			264	18,3	736	26,4		
<b>¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?</b>												
≤4 UBEs	1458	97	1627	93,1	27,3	<,001	1062	90,9	2023	97,1	61,7	<,001
> 4 UBEs	44	3	122	6,9			107	9,1	59	2,9		
<b>¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión de consumo?</b>												
Nunca	1155	76,5	972	54,9	180,6	<,001	591	49,9	1535	73,3	182,6	<,001
Menos de una vez al mes	227	18,3	525	29,7			402	34	19,1	24,1		
Mensual, Semanal o diariamente	78	5,2	272	15,4			190	16,1	160	7,6		
<b>Consumo de riesgo según el AUDIT-C</b>												
No riesgo	1837	88,7	1411	67,3	277,8	<,001	976	68,2	2272	83	119,2	<,001
Riesgo	234	11,3	686	32,7			455	31,8	466	17		
<b>¿En alguna ocasión le ha preocupado la cantidad de alcohol que ingiere?</b>												
Sí	70	29,7	275	40,3	8,1	0,004	171	37,9	174	37,2	0,1	0,79
<b>En su opinión ¿qué es para usted el alcoholismo?</b>												
Vicio	122	5,9	239	11,5	43,2	<,001	179	12,6	182	6,6	48,2	<,001
Enfermedad	1874	90,2	1749	84			1195	84,4	2427	88,5		
Ambas	81	3,9	94	4,5			42	3	132	4,8		
<b>Si conociera a alguien con alcoholismo, ¿Dónde cree que debería acudir?</b>												
Atención Primaria	681	34,2	652	32,8	14,6	,001	377	28	956	36,4	36,1	<,001
Atención Especializada	551	27,7	658	33,1			478	35,4	731	27,8		
Otros	758	38,1	678	34,1			494	36,6	941	35,8		
<b>¿Considera que el médico de familia es un profesional adecuado para abordar los problemas de alcohol?</b>												
Sí	1310	64,2	1453	71	21,8	<,001	875	62	1889	70,6	31,6	<,001

Nota. Se considera p estadísticamente significativa a partir de  $p \leq (0,05/12) = ,0042$ . UBE: Unidad de Bebida Estándar.

frente al 17% de mayores de 35 años ( $\chi^2=119,2, p<,001$ ). Los estudiantes por ser el grupo más joven también presentaron el mayor porcentaje de consumidores de riesgo, mientras que no se observaron diferencias en función de los ingresos económicos.

### Auto-percepción de consumo

El 73,8% de los que respondieron a la pregunta sobre como consideraban su consumo de alcohol refirieron percibirlo como bajo o muy bajo. La tabla 3 muestra como el

ser varón y consumidor de riesgo incrementa la probabilidad de considerar el propio consumo de alcohol de riesgo. Un 37,6% se mostraba preocupado sobre su consumo de alcohol (Tabla 1). El porcentaje de hombres que expresaron preocupación por su consumo duplica al de las mujeres (Tabla 2). Sin embargo, tras ajustar por las variables sociodemográficas y el consumo de riesgo se observa que los hombres tienen una menor probabilidad de preocuparse del propio consumo que las mujeres (OR=0,65 IC95% 0,46-0,92). No hubo diferencias significativas para el resto de variables estudiadas.

Tabla 3. Relación entre la percepción de riesgo del consumo (muy alta/alta/moderada frente a muy baja, baja) y las variables socio-demográficas y clínicas

	OR	IC 95%	
		Mínimo	Máximo
Edad (mayores de 35 años vs menores)	0,8	0,6	1,0
Sexo (Hombres en relación a mujeres)	1,3	1,1	1,6
Estudios(1)	1,0	0,7	1,3
Estudios(2)	1,1	0,8	1,4
Ingresos	1,2	1,0	1,5
Laboral(1)	0,8	0,6	1,1
Laboral(2)	1,0	0,7	1,5
Consumo de riesgo	7,2	5,9	8,7
Constante	0,2		

Nota. IC: Intervalo de Confianza; Estudios(1): estudios secundarios frente primarios; estudios (2): estudios universitarios frente primarios; laboral (1): Trabajadores frente estudiantes; laboral (2): otros frente estudiantes.

### Opinión sobre el alcoholismo

El 87,1% de los encuestados consideraban que el alcoholismo es una enfermedad o una adicción mientras que una minoría (8,7%) pensaba que es un vicio. Los ciudadanos con ingresos inferiores a 2000€ (10% versus 5,5%,  $\chi^2=36,7$ ,  $p<,001$ ) y los estudiantes (13,3% versus 7,2% versus 9,8%, respectivamente;  $\chi^2=26,9$ ,  $p<,001$ ) son los grupos que consideraban más frecuentemente que el alcoholismo es un vicio (Tabla2). Tras realizar el análisis multivariante se confirma que la probabilidad de considerar el alcoholismo como una enfermedad es del doble en las mujeres y en los mayores de 35 años (OR=2,5 (IC95% 1,9-3,2); (OR=2,1 (IC95% 1,6-2,8). Las personas con estudios primarios tienen menos probabilidad de pensar que el alcoholismo es una enfermedad respecto los estudiantes universitarios (OR=0,31 IC95% 0,2-0,4)

La mayoría de encuestados no consideraban el consumo de alcohol beneficioso (n=2478, 59%). Un 37,3% (n=1567) lo consideraban beneficioso solo si el consumo es moderado mientras que el 3,7% (n=158) pensaban que era beneficioso siempre.

En la tabla 1 se muestra el porcentaje de encuestados que están totalmente de acuerdo (punto 5 de escala de Likert) con las preguntas que se refieren a la consecuencias negativas del consumo de alcohol. Más del 70% opinaba que el alcohol tiene consecuencias negativas.

Opinión sobre los profesionales que atienden a los pacientes alcohólicos

Un 67,7% (n=2764) consideraban el médico de familia como un profesional adecuado para tratar el alcoholismo. De hecho, un 33,5% (n=1333) consideraban que si alguien padece alcoholismo debe acudir a los dispositivos de atención primaria, un 30,4% (n=1209) pensaba que debería acudir a atención sanitaria especializada (psicólogos, psi-

quiátras, centros de salud mental o drogodependencias) y un 36,1% (n=1936) a otros dispositivos o recursos. La razón principal para considerar al médico de familia como el profesional adecuado fue que tiene la capacidad de derivar al especialista (35,2%, n=974), seguido de que conoce la situación e historia clínica del paciente (19%, n=526), y como tercera razón se esgrimía que era un profesional cualificado para realizar el abordaje del alcoholismo (18,6%, n=515). El 57,8% (n=2417) respondieron afirmativamente a la pregunta de si su médico de familia le había interrogado en alguna ocasión sobre su consumo de alcohol.

Las mujeres, las personas de mayor edad, los trabajadores (69,4% versus 60,4% versus 66%,  $\chi^2=14,3$ ,  $p=,001$ ) y aquellos con ingresos superiores (71,6% versus 64,4%,  $\chi^2=20,7$ ,  $p<,001$ ) consideran con mayor frecuencia al profesional de atención primaria preparado para tratar el alcoholismo (tabla 2). Tras ajustar por las distintas variables socio-demográficas y clínicas se mantienen tales diferencias para los mayores de 35 años (OR=1,3 IC95% 1,2-1,6) y aquellas personas con mayores ingresos económicos (OR=1,2 IC95% 1,1-1,5). Sin embargo se observa que la probabilidad de considerar al médico de atención primaria como un profesional apto para el tratamiento del alcoholismo es ligeramente superior en el caso de los hombres (OR=1,3 IC95% 1,2-1,6).

Los encuestados hombres, de más de 35 años y en situación laboral de trabajador (63,6% versus 34,2% versus 55,2%,  $\chi^2=136,4$ ,  $p<,001$ ), recordaban más frecuentemente haber sido preguntados sobre su consumo de alcohol por un profesional de atención primaria. No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación al nivel de ingresos económicos.

### Discusión

El consumo de alcohol es muy prevalente entre los ciudadanos españoles (77,5% en el último año) siendo el consumo de riesgo elevado (22,1%). Los ciudadanos tienen claros los efectos perjudiciales del alcohol y la percepción del riesgo del propio consumo es mayor de lo esperado (37,6%). La edad y el género establecen diferencias en cuanto el patrón de consumo de alcohol. Las mujeres consumen menos cantidad de alcohol y beben con menor frecuencia que los hombres. Las personas jóvenes beben mayores cantidades pero con menor frecuencia. Los hombres y los consumidores de riesgo tienen mayor probabilidad de percibir su propio consumo como elevado, aunque las mujeres expresan una mayor preocupación por el alcohol que beben. Los hombres, los ciudadanos jóvenes, las personas con menor nivel de estudios y menores ingresos consideran con mayor probabilidad al alcoholismo como un vicio. La mayoría de ciudadanos considera que deben dirigirse a atención primaria ante un problema relacionado con el alcohol y creen que los profesionales de atención primaria están capacitados para atender esta enfermedad.

La prevalencia del consumo de alcohol obtenida en el estudio coincide con la prevalencia observada en el informe de 2013 de la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España –EADADES– (78,3%). Nuestros datos sobre prevalencia en función del género (hombres: 83,3%, mujeres: 72,3%) también son coherentes con dicha encuesta (83,2% y 73,4% respectivamente (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013). Los menores de 35 años presentan una mayor prevalencia de consumo respecto los mayores de 35 años, sobretodo de consumo en atracción (16,1% frente al 7,6%), resultados parecidos a los obtenidos en la encuesta EADADES (22,1% frente a 11,0%). (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013). Los datos poblacionales indican que existen diferencias en el patrón de consumo en función de la edad y el sexo. Los hombres consumen más que las mujeres y el patrón de consumo se modifica con la edad. La gente joven tiene tendencia a consumir con menor frecuencia pero en mayores cantidades, mientras que se observa lo contrario en los mayores de 35 años. Estos datos coinciden con varios estudios previos (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013; Miquel et al., 2015; Motos Sellés, Cortés Tomás, Giménez Costa, y Cadaveira Mahía, 2015). El consumo de riesgo en la población encuestada es bastante más alto (22,1%) que el objetivado en la encuesta EADADES (4,9%), sin embargo se debe tener en cuenta que los criterios para determinar el consumo de riesgo utilizado son distintos entre ambos estudios. Mientras en nuestro caso utilizamos el AUDIT-C, en el estudio EADADES se utiliza el AUDIT completo (10 preguntas y punto de corte de 8). Por otra parte, nuestros datos sobre consumo de riesgo son similares a otros estudios en el ámbito de atención primaria en nuestro país que refieren una prevalencia del 18,3% (Segura Garcia, Gual Solé, Montserrat Mestre, Bueno Belmonte, y Colom Farran, 2006). Los consumidores de riesgo predominan en el grupo de hombres y menores de 35 años de forma similar a lo que sucede en la encuesta EADADES (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013). La menor edad y el género masculino como predictores de consumo de riesgo son variables constantes en diversos estudios y culturas tan diversas como Malasia, Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Corea, España o Brasil (Antai, Lopez, Antai, y Anthony, 2014; French, Sargent-Cox, Kim, y Anstey, 2014; Mutalip, Kamarudin, Manickam, Abd Hamid, y Saari; Silveira et al., 2012). En nuestro estudio, observamos una mayor proporción de consumo de riesgo entre los estudiantes comparado con otras ocupaciones siendo coherente con la bibliografía previa (Arrieta Vergara, 2009; Miquel et al., 2015) aunque tales diferencias están mediadas por la edad.

La percepción de riesgo de consumo de una sustancia (p.e el alcohol) habitualmente se realiza por comparación con otras sustancias (Hampson, Severson, Burns, Slovic, y Fisher, 2001; Slovic, 1983) o considerando el riesgo general del consumo y no el propio. El consumo de riesgo de alco-

hol es percibido por la población como una conducta de riesgo entorno al 80-90% de los encuestados en diferentes países (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013; Karlsson, 2012). En nuestro caso, la percepción de riesgo alta es mucho menor pero con el matiz que se refiere al riesgo del propio consumo y no al riesgo de una conducta determinada en la población (26,2% consideraban su consumo de alcohol moderado-alto y el 37,6% se preocupaban sobre su consumo de alcohol). En nuestro estudio los hombres y los estudiantes estaban más preocupados por su patrón de consumo. Que la percepción de riesgo es mayor en hombres ya viene reportado en estudios previos (Bischof, Bischof, Meyer, y Rumpf, 2015) sin embargo no concuerda con los datos previos del estudio EADADES (Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas, 2013). Nuevamente, esto puede ser debido a que en nuestro estudio nos centramos en la percepción del riesgo propio. Por tanto, parecería que las mujeres tienen mayor preocupación por los patrones de riesgo en general pero los hombres mayor del suyo propio. Análisis más complejos y futuros estudios deberían explorar esta relación entre percepción del riesgo del propio consumo y del ajeno. Cabe destacar que esta información no es un dato menor ya que la percepción del riesgo del consumo de alcohol se ha relacionado con el patrón de consumo y el riesgo de presentar problemas en el futuro (Haug, Ulbricht, Hanke, Meyer, y John; Robinson, Jones, Christiansen, y Field, 2014).

La mayoría de encuestados consideran el alcoholismo como una enfermedad (87,1%) siendo estos datos sustancialmente mejores que los observados en otros países, por ejemplo, en Alemania (52-56%) o Brasil (18,8%) (Peluso y Blay, 2008; Schomerus et al., 2013; Schomerus, Matschinger, y Angermeyer, 2014). Los hombres, los más jóvenes, los estudiantes, las personas con menor formación académica y aquellos ciudadanos con menores ingresos económicos consideraban el alcoholismo como un vicio con mayor frecuencia. En otros países solamente se ha observado mayor nivel de estigma entre las mujeres sugiriendo que éstas tienden a percibir más estereotipos (Schomerus, Matschinger, Lucht, y Angermeyer, 2014). Si así se confirmara por estudios diseñados a tal efecto significaría que se debe incluir de forma específica a ésta población en el diseño de nuevas estrategias para disminuir el estigma y mejorar el acceso al tratamiento. En nuestro caso, parece que la elevada percepción del alcoholismo como una enfermedad no se traduce en un elevado acceso al tratamiento. Una explicación alternativa es que la mayoría de pacientes perciben el tratamiento del alcoholismo con el único fin de la abstinencia y éste es un objetivo que inicialmente no se plantea el 45,7% de los pacientes (Adamson, Heather, Morton, y Raistrick, 2010; Heather, Adamson, Raistrick, y Slegg, 2010); algunos estudios plantean que esta es una de las principales barreras para el tratamiento (Wallhed Finn, Bakshi, y Andreasson, 2014).

Pocos son los que consideran el alcohol beneficioso (41%) siendo más los hombres, los ciudadanos con mayores ingresos y los bebedores de alto riesgo los que lo identificaban como tal. La percepción de los aspectos negativos del consumo de alcohol en cuanto a la salud física, mental y a las consecuencias sociales, familiares y laborales es siempre superior al 70%. Parece que identificar como beneficioso el alcohol no impide percibir las potenciales consecuencias negativas de consumo. A la vez muestra el contraste entre la percepción del consumo de alcohol “social” como un valor y el estigma sobre el consumo “excesivo”.

Los ciudadanos consideran a los médicos de atención primaria como profesionales preparados para atender el alcoholismo y sus problemas derivados. Los hombres, aquellos con mayores ingresos económicos y las personas de mayor edad creen que una persona con alcoholismo debe acudir inicialmente a su médico de familia. Las diferencias observadas son coherentes con el mayor uso de atención primaria en general que hacen personas de mayor edad respecto a personas más jóvenes (Cherpitel, 1999; Rodríguez Artalejo et al., 2000). Parece lógico pues que aquellos que más utilizan los recursos de atención primaria y mejor conocen a su médico le consideren capacitado para tratar el alcoholismo. Los ciudadanos confían en su médico de familia para hacerse cargo del tratamiento de la enfermedad así como de derivar a los centros especializados cuando sea necesario situando así a la atención primaria como el primer nivel de atención para garantizar la salud de los ciudadanos. En el caso del alcohol los profesionales de atención primaria deben estar preparados para identificar e intervenir en pacientes con consumo de riesgo o problemático según la evidencia científica y orientar el tratamiento ofreciendo una atención centrada en el paciente (Bradley y Kivlahan, 2014; Smedslund et al., 2011). En nuestro país en menos de 10 años (2006-2015) se ha incrementado del 48,9% al 57,8% el porcentaje de pacientes que recuerdan que su médico de familia les ha preguntado sobre su consumo de alcohol (Segura García et al., 2006). Esto puede reflejar los múltiples esfuerzos realizados para mejorar la identificación precoz del consumo de riesgo de alcohol, especialmente en atención primaria (Colom, Scafato, Segura, Gandin, y Struzzo, 2014; Keurhorst et al., 2013; López-Pelayo et al., 2014).

Nuestro estudio adolece de diversas limitaciones. Al tratarse de un estudio transversal las interpretaciones sobre causalidad quedan limitadas; sin embargo, la mayoría de estudios nacionales (EDADES, ESTUDES, Encuesta Nacional de Salud) y europeos (EMCDDA) utilizan metodologías similares. Por otra parte, está basado en autoinformes del ciudadano lo que limita la fiabilidad de los datos, si bien es una metodología recomendada incluso para los estudios pivotaes de fármacos (EMCDDA, 2015; “New drug to treat alcoholism,,” 2004). Finalmente, tampoco se recoge la percepción sobre el alcoholismo o sobre el propio consumo de alcohol con instrumentos validados debido a la ausencia de

los mismos para el tipo de evaluación que pretendía nuestro estudio. Nuestro estudio tiene como principal fortaleza la representatividad y el elevado tamaño muestral. Además, explora cuestiones poco tratadas en investigaciones previas como son la percepción del propio consumo de alcohol y del papel del médico de familia en la atención del alcoholismo; todo ello útil para mejorar el acceso y el éxito del tratamiento. Además sugiere qué grupos poblacionales son más susceptibles de intervención para disminuir el estigma que existe en relación a los trastornos por uso de alcohol. En conclusión, el patrón de consumo viene determinado por la edad y el género de los encuestados, siendo el patrón de consumo episódico más frecuente en hombres jóvenes, mientras que el consumo regular lo es en hombres mayores de 35 años. Esto se traduce en la observación de un mayor nivel de consumo de riesgo en hombres jóvenes. Los encuestados presentaron un nivel de autopercepción de riesgo de consumo mayor de lo esperado. A pesar del estigma que envuelve a la enfermedad los ciudadanos la consideran como una enfermedad y no un vicio, entienden que el profesional de atención primaria está capacitado para dar respuesta a los problemas de alcohol y consideran que el consumo de alcohol tiene importantes consecuencias negativas en distintos ámbitos no solamente en la salud.

## Reconocimientos

Este estudio ha sido realizado con la financiación global de Lundbeck. El patrocinador no ha tenido ninguna influencia en la recogida, el análisis ni la interpretación de los datos. Tampoco ha intervenido en la redacción del artículo.

Este trabajo también ha sido financiado por el proyecto RD12/0028/0016, integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Con el respaldo de la *Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya* con el número de expediente 2014SGR649.

## Conflictos de intereses

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. Julio Bobes ha recibido becas de investigación, ha sido consultor, asesor o ponente de las empresas: AB-Biotics, Adamed, Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Glaxo-Smith-Kline, Hoffman La Roche, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Sanofi-Aventis, Servier, Schering-Plough y Shire, ha obtenido financiación para investigación por parte del Ministerio de Economía y Competitividad -Centro de Investigación Biomédica en Red de área de Salud Mental (CIBERSAM) e Institu-

to de Salud Carlos III-, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad español - Plan Nacional sobre Drogas y del 7º Programa Marco de la Unión Europea. José Ángel Arbesú Prieto ha sido asesor y obtenido financiación para investigación, publicaciones y realización de labores de formación de las empresas: Almirall, AstraZeneca, Glaxo-Smith-Kline, Lilly, Lundbeck, Merck, Pfizer, Servier, Esteve. Hugo López-Pelayo ha recibido financiación para formación de Lundbeck, Janssen, Pfizer, Lilly, Rovi y Esteve; también ha recibido honorarios de Lundbeck y Janssen. Laia Miquel ha recibido honorarios de Lundbeck. José Zarco Montejo ha sido asesor y obtenido financiación para asesoramiento, investigación, publicaciones y realización de actividades de formación de las empresas: Lundbeck y Lilly.

## Referencias

- Adamson, S. J., Heather, N., Morton, V., y Raistrick, D. (2010). Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol and Alcoholism*, 45, 136–42. doi:10.1093/alcalc/agq005
- Antai, D., Lopez, G. B., Antai, J., y Anthony, D. S. (2014). Alcohol drinking patterns and differences in alcohol-related harm: a population-based study of the United States. *BioMed Research International*, 2014, 853410. doi:10.1155/2014/853410
- Arrieta Vergara, K. M. (2009). Consumo patológico de alcohol entre los estudiantes de la Universidad de Cartagena, 2008. *Revista de Salud Pública*, 11, 878-886.
- Ayuso-Mateos, J. L., Gutierrez-Recacha, P., Haro, J. M., y Chisholm, D. (2006). Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophrenia Research*, 86, 194–201. doi:10.1016/j.schres.2006.06.003
- Bertholet, N., Faouzi, M., Studer, J., Daepfen, J.-B., y Gmel, G. (2013). Perception of tobacco, cannabis, and alcohol use of others is associated with one's own use. *Addiction Science & Clinical Practice*, 8, 15. doi:10.1186/1940-0640-8-15
- Bischof, G., Bischof, A., Meyer, C., y Rumpf, H.-J. (2015). Alcohol-related risk perception in primary care patients screening positive for unhealthy alcohol consumption. *Addiction Science & Clinical Practice*, 10, O9. doi:10.1186/1940-0640-10-S2-O9
- Bradley, K. A., y Kivlahan, D. R. (2014). Bringing patient-centered care to patients with alcohol use disorders. *Journal of the American Medical Association*, 311, 1861–1862. doi:10.1001/jama.2014.3629
- Cherpitel, C. J. (1999). Emergency room and primary care services utilization and associated alcohol and drug use in the United States general population. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 581–589.
- Colom, J., Scafato, E., Segura, L., Gandin, C., y Struzzo, P. (2014). Brief interventions implementation on alcohol from the European health systems perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 161. doi:10.3389/fpsy.2014.00161
- Cunningham, J. A., Neighbors, C., Wild, T. C., y Humphreys, K. Normative misperceptions about alcohol use in a general population sample of problem drinkers from a large metropolitan city. *Alcohol and Alcoholism*, 47, 63–66. doi:10.1093/alcalc/agr125
- Dawson, D. A., Li, T.-K., y Grant, B. F. (2008). A prospective study of risk drinking: at risk for what? *Drug and Alcohol Dependence*, 95, 62–72. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.12.007
- Degenhardt, L., Ferrari, A. J., Calabria, B., Hall, W. D., Norman, R. E., McGrath, J., ... Vos, T. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PloS One*, 8, e76635. doi:10.1371/journal.pone.0076635
- Delegación del Gobierno para Plan Nacional sobre Drogas. (2013). *Encuesta sobre alcohol y drogas en población general España, EDADES 2011-2012*.
- EMCDDA. (2015). *European Drug Report 2015: Trends and Developments*.
- Erdozain, A. M., y Callado, L. F. (2014). Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. *Adicciones*, 26, 360–370.
- French, D. J., Sargent-Cox, K. A., Kim, S., y Anstey, K. J. (2014). Gender differences in alcohol consumption among middle-aged and older adults in Australia, the United States and Korea. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 38, 332–339. doi:10.1111/1753-6405.12227
- Garnett, C., Crane, D., West, R., Michie, S., Brown, J., y Winstock, A. (2015). Normative misperceptions about alcohol use in the general population of drinkers: a cross-sectional survey. *Addictive Behaviors*, 42, 203–206. doi:10.1016/j.addbeh.2014.11.010
- Gmel, G., Kuntsche, E., y Rehm, J. (2011). Risky single-occasion drinking: bingeing is not bingeing. *Addiction (Abingdon, England)*, 106, 1037–1045. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03167.x
- Gual, A., Martos, A. R., Lligoña, A., y Llopis, J. J. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 34, 153–160.
- Hampson, S. E., Severson, H. H., Burns, W. J., Slovic, P., y Fisher, K. J. (2001). Risk perception, personality factors and alcohol use among adolescents. *Personality and Individual Differences*, 30, 167–181. doi:10.1016/S0191-8869(00)00025-8
- Hasin, D. S., y Grant, B. F. (2015). The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50, 1609–1640. doi:10.1007/s00127-015-1088-0

- Haug, S., Ulbricht, S., Hanke, M., Meyer, C., y John, U. Overestimation of drinking norms and its association with alcohol consumption in apprentices. *Alcohol and Alcoholism*, 46, 204–209. doi:10.1093/alcalc/agg103
- Heather, N., Adamson, S. J., Raistrick, D., y Slegg, G. P. (2010). Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups. *Alcohol and Alcoholism*, 45, 128–135. doi:10.1093/alcalc/agg096
- Kaner, E. F. S., Dickinson, H. O., Beyer, F. R., Campbell, F., Schlesinger, C., Heather, N., ... Pienaar, E. D. (2009). Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Recuperado de <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77950228136&partnerID=tZOtx3y1>
- Karlsson, P. (2012). Personal experiences of drinking and alcohol-related risk perceptions: The importance of the subjective dimension. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 29, 413–428. doi:10.2478/v10199-012-0036-5
- Keurhorst, M. N., Anderson, P., Spak, F., Bendtsen, P., Segura, L., Colom, J., ... Laurant, M. G. H. (2013). Implementing training and support, financial reimbursement, and referral to an internet-based brief advice program to improve the early identification of hazardous and harmful alcohol consumption in primary care (ODHIN): study protocol for a cluster rando. *Implementation Science*, 8, 11. doi:10.1186/1748-5908-8-11
- López-Pelayo, H., Wallace, P., Segura, L., Miquel, L., Díaz, E., Teixidó, L., ... Gual, A. (2014). A randomised controlled non-inferiority trial of primary care-based facilitated access to an alcohol reduction website (EFAR Spain): the study protocol. *BMJ Open*, 4, e007130. doi:10.1136/bmjopen-2014-007130
- Luoma, J. B., Twohig, M. P., Waltz, T., Hayes, S. C., Roget, N., Padilla, M., y Fisher, G. (2007). An investigation of stigma in individuals receiving treatment for substance abuse. *Addictive Behaviors*, 32, 1331–1346. doi:10.1016/j.addbeh.2006.09.008
- Cortés, M.T., Giménez, J.A., Motos, P., y Cadaveira, F. (2014). The importance of expectations in the relationship between impulsivity and binge drinking among university students. *Adicciones*, 26, 134–145.
- Miquel, L., Rodamilans, M., Giménez, R., Cambras, T., Canudas, A. M., y Gual, A. (2015). Alcohol consumption in college students from the pharmacy faculty. *Adicciones*, 27, 190–197.
- Moreno-Küstner, B., Mayoral, F., Navas-Campaña, D., García-Herrera, J. M., Angona, P., Martín, C., y Rivas, F. (2016). Prevalence of schizophrenia and related disorders in Malaga (Spain): results using multiple clinical databases. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 25, 38-48. doi:10.1017/S2045796014000614
- Motos Sellés, P., Cortés Tomás, M. T., Giménez Costa, J. A., y Cadaveira Mahía, F. (2015). Predictors of weekly alcohol drinking and alcohol-related problems in binge-drinking undergraduates. *Adicciones*, 27, 119–131.
- Mutalip, M. H. B. A., Kamarudin, R. B., Manickam, M., Abd Hamid, H. A. B., y Saari, R. B. Alcohol consumption and risky drinking patterns in Malaysia: findings from NHMS 2011. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 593–599. doi:10.1093/alcalc/agu042
- New drug to treat alcoholism (2004). *FDA Consumer*. United States.
- Patel, V., Chisholm, D., Parikh, R., Charlson, F. J., Degenhardt, L., Dua, T., ... Whiteford, H. (2015). Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(15)00390-6
- Peluso, E. de T. P., y Blay, S. L. (2008). Public perception of alcohol dependence. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 19–24.
- Rehm, J., Marmet, S., Anderson, P., Gual, A., Kraus, L., Nutt, D. J., ... Gmel, G. Defining substance use disorders: do we really need more than heavy use? *Alcohol and Alcoholism*, 48, 633–640. doi:10.1093/alcalc/agt127
- Rehm, J., Shield, K. D., Rehm, M. X., Gmel, G., y Frick, U. (2012). *Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe: Potential gains from effective interventions for alcohol dependence*. CAMH: Canadá.
- Riou Franca, L., Dautzenberg, B., Falissard, B., y Reynaud, M. (2010). Peer substance use overestimation among French university students: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*, 10, 169. doi:10.1186/1471-2458-10-169
- Robert, K., Saxena, S., Levav, I., y Saraceno, B. (2004). The treatment gap in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 858-866.
- Robinson, E., Jones, A., Christiansen, P., y Field, M. (2014). Perceived peer drinking norms and responsible drinking in UK university settings. *Substance Use & Misuse*, 49, 1376–1384. doi:10.3109/10826084.2014.901390
- Rodríguez Artalejo, F., de Andrés Manzano, B., Guallar-Castillón, P., Puente Mendizabal, M. T., González Enríquez, J., y del Rey Calero, J. (2000). The association of tobacco and alcohol consumption with the use of health care services in Spain. *Preventive Medicine*, 31, 554–561. doi:10.1006/pmed.2000.0734
- Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Vecchi, S., Srisurapanont, M., y Soyka, M. (2010). Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD001867. doi:10.1002/14651858.CD001867.pub2
- Rubio, G., López-Rodríguez, J. A., Zuluaga, P., Ponce, G., Martínez-Gras, I., y Jiménez-Arriero, M. Á. (2015). Clinical and Demographic Characteristics of Binge Drinkers Associated with Lack of Efficacy of Brief Intervention and Medical Advice. *Adicciones*, 27, 90–98.

- Schomerus, G., Corrigan, P. W., Klauer, T., Kuwert, P., Freyberger, H. J., y Lucht, M. (2011). Self-stigma in alcohol dependence: consequences for drinking-refusal self-efficacy. *Drug and Alcohol Dependence*, 114, 12–17. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.08.013
- Schomerus, G., Evans-Lacko, S., Rüsçh, N., Mojtabai, R., Angermeyer, M. C., & Thornicroft, G. (2015). Collective levels of stigma and national suicide rates in 25 European countries. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 24, 166–71. <http://doi.org/10.1017/S2045796014000109>
- Schomerus, G., Lucht, M., Holzinger, A., Matschinger, H., Carta, M. G., y Angermeyer, M. C. The stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies. *Alcohol and Alcoholism*, 46, 105–112. doi:10.1093/alcalc/agq089
- Schomerus, G., Matschinger, H., y Angermeyer, M. C. (2013). Continuum beliefs and stigmatizing attitudes towards persons with schizophrenia, depression and alcohol dependence. *Psychiatry Research*, 209, 665–669. doi:10.1016/j.psychres.2013.02.006
- Schomerus, G., Matschinger, H., y Angermeyer, M. C. (2014). Attitudes towards alcohol dependence and affected individuals: persistence of negative stereotypes and illness beliefs between 1990 and 2011. *European Addiction Research*, 20, 293–299. doi:10.1159/000362407
- Schomerus, G., Matschinger, H., Lucht, M. J., y Angermeyer, M. C. (2014). Changes in the perception of alcohol-related stigma in Germany over the last two decades. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 225–231. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.07.033
- Segura Garcia, L., Gual Solé, A., Montserrat Mestre, O., Bueno Belmonte, A., y Colom Farran, J. (2006). [Detection and handling of alcohol problems in primary care in Catalonia]. *Atencion Primaria*, 37, 484–488.
- Silveira, C., Siu, E., Wang, Y., Viana, M., Andrade, A., y Andrade, L. (2012). Gender differences in drinking patterns and alcohol-related problems in a community sample in São Paulo, Brazil. *Clinics*, 67, 205–212. doi:10.6061/clinics/2012(03)01
- Slovic, P. (1983). Perception of risk/behavioral perspective. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 140, 601–602. doi:10.2214/ajr.140.3.601
- Smedslund, G., Berg, R. C., Hammerstrøm, K. T., Steiro, A., Leiknes, K. A., Dahl, H. M., y Karlsen, K. (2011). Motivational interviewing for substance abuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD008063. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008063.pub2>
- UNAIDS. (2014). *UNAIDS Gap Report 2014*.
- Wallhed Finn, S., Bakshi, A.-S., y Andreasson, S. (2014). Alcohol consumption, dependence, and treatment barriers: perceptions among nontreatment seekers with alcohol dependence. *Substance Use & Misuse*, 49, 762–769. doi:10.3109/10826084
- Wolstenholme, A., Drummond, C., Deluca, P., Davey, Z., Elzerbi, C., Gual, A., ... Baena, B. (2013). *Report on the mapping of European need and service provision for early diagnosis and treatment of alcohol use disorders*.
- World Health Organization. (2011). *Global status report on alcohol and health*.

## Regular el juego para prevenir la adicción: hoy más necesario que nunca

### *Regulating gambling to prevent addiction: more necessary now than ever*

MARIANO CHÓLIZ\*, JERÓNIMO SAIZ-RUIZ\*\*.

\*Facultad de Psicología. Universidad de Valencia. Consejo Asesor de Juego Responsable. Dirección General de Ordenación del Juego. \*\*Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. CIBERSAM. IRYCIS. Consejo Asesor de Juego Responsable. Dirección General de Ordenación de Juego.

#### Resumen

En mayo de 2013 apareció la quinta edición de la clasificación de los trastornos mentales (DSM-5) de la American Psychiatric Association (APA, 2013), en la cual se incluye el trastorno de juego dentro de la categoría de trastornos adictivos, que es algo que era demandado desde hace décadas desde los ámbitos clínicos, sociales y científicos. El juego de azar, que según la propia APA tiene la misma consideración que las drogas o el alcohol en cuanto a la activación de los circuitos cerebrales de recompensa y a las consecuencias clínicas del trastorno del juego, no tiene, sin embargo, esa consideración desde el principal ámbito desde donde se debe llevar a cabo la prevención de la adicción, que es en los poderes públicos.

El trabajo que presentamos es una propuesta de regulación del juego para llevar a cabo desde la Administración mediante acciones de gobierno que competen a diferentes niveles de la misma (estatal, autonómico e incluso local), con el objetivo final de prevenir la adicción al juego. Dicha propuesta ha sido presentada tanto a la Dirección General de Ordenación del Juego como a la Cámara del Congreso de los Diputados, esta última en el marco de la Comisión Mixta Congreso-Senado para el Estudio del Problema de las Drogas. En este trabajo se defiende la propuesta de regulación desde la evidencia que proporcionan los estudios científicos en materia de prevención de las adicciones.

*Palabras clave:* Adicción al Juego; Prevención; Regulación del Juego; Trastorno de juego; Juego Responsable.

#### Abstract

The American Psychiatric Association published the 5th Edition of DSM in May 2013, in which the gambling disorder is included within the category of addictive disorders -a long-standing and recurrent demand from the clinical, social and scientific fields. Nevertheless, the harmful effects of gambling have not been considered by the Government, which is the main area of addiction prevention.

The present article is a proposal for the regulation of gambling by the Government through the different levels of the State (national, regional and even local), which has the ultimate goal of preventing gambling addiction. This proposal has been presented to the Chamber of Deputies of the Congress, as part of the Congress-Senate Joint Committee for the Study of Drug Problems. The proposed regulation is based on the evidence provided by scientific studies on the prevention of addiction.

*Keywords:* Gambling Addiction; Prevention; Gambling Regulation; Gambling Disorder; Responsible Gambling.

*Recibido: Enero 2015; Aceptado: Octubre 2015*

#### Enviar correspondencia a:

Mariano Chóliz; email: mariano.choliz@uv.es

## Estado actual de la cuestión

**E**l DSM-5 (APA, 2013) ha dado cuenta de una demanda largamente esperada, que es el reconocimiento del juego patológico como un trastorno adictivo, incluyéndolo en la misma categoría diagnóstica que las drogodependencias, el alcoholismo o el tabaquismo (Petry, 2006a; Potenza, 2006). Algo similar puede ocurrir con el caso de la adicción a videojuegos en línea, que es el trastorno que el DSM-5 denomina como Internet Gaming Disorder y que actualmente se incluye en la Sección III del referido manual (Carbonell, 2014).

A pesar de que, en lo que se refiere al juego patológico, no ha habido ningún cambio conceptual relevante desde el DSM-III-R (Chóliz, 2014a), la justificación dada por la APA para definir el trastorno de juego como un trastorno adictivo no puede ser más explícita, ya que *“los comportamientos de juego patológico activan los sistemas de recompensa de manera semejante a las drogas de abuso y porque éste produce síntomas conductuales similares a los de los trastornos por consumo de sustancias”* (APA, 2013, pg. 481).

Actualmente estamos viviendo en España un momento de auténtica expansión del juego como actividad económica y social (Jiménez-Murcia, Fernández-Aranda, Granero y Menchón, 2014), especialmente desde la aparición y desarrollo de las nuevas modalidades de juego online, lo cual se refleja en las sucesivas memorias de la Dirección General de Ordenación del Juego (DGOJ). En 2014 los españoles gastaron en juegos legales de azar 30.053 millones de euros, lo cual supone aproximadamente un 2,8% del PIB. De esa cantidad, el 23,40% (7.032 millones de euros) corresponden a las nuevas modalidades de juego no presencial (DGOJ, 2015).

A pesar de la magnitud del fenómeno y de las implicaciones evidentes que tiene la actividad del juego sobre el juego patológico, los programas de prevención son escasos, parciales y, en muchas ocasiones, carecen de una adecuada evaluación. No obstante, la literatura científica, en lo que se refiere al análisis de las variables que tienen una mayor prevalencia en la aparición de problemas de juego, es ciertamente amplia y objetiva (Williams, West y Simpson, 2012).

## Principios básicos de la regulación del juego

La necesidad de implementar programas de prevención de la adicción al juego por parte de la Administración en España se basa en los siguientes principios:

- El juego es una actividad que puede tener riesgos para la salud ya que, a pesar de que existen diferencias personales en vulnerabilidad (Clark, 2014; Lobo et al., 2014) e incluso factores genéticos de predisposición (Ibañez et al., 2003), tanto las características estructurales del juego (Parke y Griffiths, 2007) como las condiciones en las que se implementa (Williams, West y Simpson,

2012) son factores determinantes del desarrollo del trastorno de juego en la población.

- El trastorno de juego tiene graves consecuencias tanto para el jugador como para la familia; en un porcentaje importante de los casos (aproximadamente un 25% de los jugadores patológicos) cometen actos ilegales para conseguir dinero con el que poder seguir jugando (Granero et al., 2014).
- Como en cualquier problema de salud, y singularmente en el caso de los trastornos adictivos, la forma más eficaz de abordar el problema es mediante la implementación de programas de prevención (Dickson-Gillespie, Rugle, Rosenthal y Fong, 2008) teniendo en cuenta que:
  - a. Los programas preventivos deben llevarse a cabo desde diferentes ámbitos, si bien las políticas de juego (las iniciativas de la Administración en materia de regulación del juego) se han demostrado como la forma más eficaz de prevención del juego excesivo (Williams, West y Simpson, 2012).
  - b. Una vez que se ha desarrollado el trastorno, la persona se ve incapaz de controlar su conducta de juego, en la que predomina la impulsividad (Blanco et al., 2009), incluso a pesar de que esté informado de las consecuencias negativas del juego excesivo. Es necesario, por lo tanto, que exista un adecuado control externo, cuya forma más eficaz son las políticas de juego.
  - c. La prevención de la adicción al juego es incompatible con la promoción del juego excesivo (Williams, 2014), lo cual hace todavía más necesarias las políticas de regulación por parte de la Administración puesto que el juego, como actividad económica, basa sus beneficios empresariales en el consumo elevado (Chóliz, 2014b). No obstante, en la actualidad nos encontramos con el hecho de que es verdaderamente difícil legislar en materia de juego de forma que se prevengan los trastornos asociados al mismo, lo cual nos recuerda a un problema similar al ocurrido con el alcohol y el alcoholismo (Rodríguez-Martos, 2007)

A pesar de lo dicho hasta ahora, la aparición del trastorno del juego es un problema complejo que también depende de otros factores de vulnerabilidad que hay que tener en cuenta (Clark, 2014), si bien esto es algo que trasciende a este trabajo y corresponde a otras instancias (educativas, sanitarias, etc.) el desarrollar programas de prevención que atiendan a dichas variables (biológicas, psicológicas, etc.).

## Propuesta de regulación del juego

La propuesta de regulación del juego que presentamos se articula en torno a tres ejes, que incluyen las principales variables responsables de la adicción al juego cuyo potencial

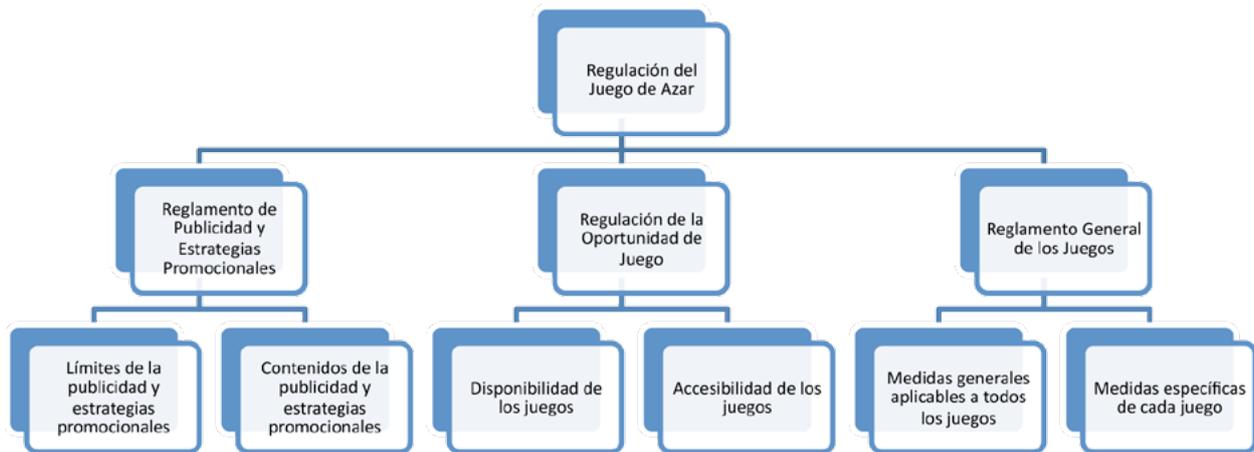


Figura 1. Esquema general del proceso de regulación del juego

adictivo puede reducirse mediante las adecuadas políticas de juego (ver Figura 1):

- Regulación de la publicidad y estrategias promocionales
- Regulación de la oportunidad de jugar, cuyas variables más relevantes son la disponibilidad y accesibilidad del juego, y
- Regulación de las características estructurales de los propios juegos, con el objetivo de disminuir el potencial adictivo de los mismos.

A continuación se desarrollan las diferentes acciones concretas que pueden llevarse a cabo en cada uno de estos ejes:

### **Publicidad del juego y de las estrategias promocionales**

A pesar de que es preciso establecer regulaciones específicas de la publicidad del juego para prevenir la aparición de trastornos derivados del mismo (Binde, 2014), la aparición del juego online en España ha venido acompañada de un incremento en publicidad y técnicas promocionales, antes incluso de que se este se legalizara y en ausencia de reglamentos específicos de regulación de la publicidad por parte de los sucesivos gobiernos.

Es por ello que es necesario un reglamento de publicidad, que debería girar en torno a dos aspectos esenciales: los límites de la publicidad y los contenidos de la publicidad

**Límites de la publicidad.** Como estrategia general, la publicidad del juego debería estar limitada a los espacios en los que se lleva a cabo el juego: salones de bingo, casinos, salas de juego y las propias webs de juego en el caso del juego online. En el caso de que no se produjera esta limitación general, deberían tomarse una serie de medidas regulatorias, tales como las siguientes:

- **Limitaciones en prensa y medios de comunicación audiovisual.** La publicidad debería restringirse en franjas horarias (en la programación de radio y televisión), o

secciones (en prensa escrita). De acuerdo con la Ley General de Comunicación Audiovisual, tanto en radio como en televisión e Internet, debería estar restringida al horario de 22h a 6h del día siguiente.

- **Regulación de la publicidad del juego online.** En lo que se refiere a la publicidad del juego online a través de Internet, esta deberá tener una regulación específica, ya que las propias características del funcionamiento de Internet pueden hacer que la publicidad no sólo sea intrusiva, sino que se convierta en una técnica de instigar a jugar cuando se abren automáticamente las webs de juego, incluso aunque se estén realizando otras acciones distintas por la Red. Así pues, en Internet, la publicidad del juego online debería realizarse exclusivamente dentro de las páginas web de los juegos, y una vez se haya accedido a las mismas, prohibiendo explícitamente la aparición de banners, vínculos a páginas de juego fuera de dichas webs (como en la prensa electrónica), apertura automática de webs de juego, etc.

**Contenidos de la publicidad.** El juego es una actividad potencialmente adictiva, que comparte algunas características con el tabaquismo y alcoholismo, pero que también tiene ciertas singularidades, lo cual debería tenerse en cuenta.

- **Aspectos regulatorios comunes a otras adicciones.** Al igual que ocurre con la publicidad del alcohol, el juego no podrá dirigirse a menores de edad, ni podrá utilizarse la presencia de menores para publicitar el juego; no podrá asociarse el juego a la mejora del éxito profesional, ni dar impresión de que favorece el estado de ánimo positivo, ayuda a resolver conflictos, etc.; no se deberá estimular el juego inmoderado u ofrecer una imagen negativa de no jugar; deberán establecerse normas claras sobre patrocinio u otras medidas indirectas de publicitar el juego, etc.
- **Aspectos regulatorios específicos.** Una de las principales variables que afectan al potencial adictivo del juego es la forma como se presenta, ya que éste induce sesgos y

errores cognitivos que, a su vez, van a tener una relevancia fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la adicción (Sharpe, 2002). Por ello, ni la publicidad, ni las técnicas promocionales, deberían utilizar estrategias que indujeran a dichos sesgos o errores cognitivos que favorecen el trastorno del juego. Los principales sesgos y técnicas promocionales que habría que eliminar en el caso del juego son: *sesgo del experto* (inducido por los denominados “bonos de bienvenida”), grandes premios (“*big win*”) (inducido por los premios acumulados) (Weatherly, Sauter y King, 2004), “casi ganancias”, (“*near miss*”) (Habib y Dixon, 2010), etc.

### **Oportunidad de jugar**

La oportunidad de consumir es una de las variables más relevantes tanto en el desarrollo de la adicción como en las recaídas que se producen en los adictos recuperados (Marlatt y Gordon, 1980, 1985). En el caso del juego, las dos principales variables implicadas son la *disponibilidad* de los juegos en el entorno y la *accesibilidad* a los mismos por parte de los jugadores.

**Disponibilidad.** La disponibilidad se refiere tanto a la oferta de juego, como a la cercanía de los juegos o locales en los que se encuentran. Existe una relación positiva entre disponibilidad del juego y aparición de casos de juego patológico (Welte, Wiczorek, Barnes, Tidwell y Hoffman, 2004), entre los problemas de juego excesivo y patológico con la cercanía de lugares de juego (Pearce, Mason, Hiscock y Day, 2008), con la cantidad de juegos (Grun y McKeigue, 2000) o con la densidad de máquinas de juego electrónico (Storer, Abbott and Stubbs, 2009). Las medidas concretas de regulación en lo que se refiere a la disponibilidad serían las siguientes:

- Tanto el juego presencial como el online deberían llevarse a cabo en salones de juego debidamente acreditados para esta actividad. Ello implicaría la retirada de los bares y restaurantes, tanto las máquinas tipo “B” (coloquialmente conocidas como “tragaperras”), como las más recientes máquinas de apuestas.
- Otorgar las licencias de salones de juego en base a criterios geográficos y de población pero, en cualquier caso, reducir el número de los ya existentes.

**Accesibilidad.** La accesibilidad hace referencia a la facilidad con la que puede llevarse a cabo el juego. Se considera una de las variables principales en el desarrollo del juego problemático (Thomas, Sullivan y Allen, 2008). Las dimensiones principales que pueden ser objeto de regulación por parte de la Administración harían referencia a los requisitos que se exigen y las condiciones que se establecen para poder jugar, incluso en los juegos ampliamente disponibles. Algunas de las medidas concretas que pueden llevarse a cabo en este sentido son las siguientes:

- Registro General de Interdicciones para cualquier tipo de juego de España (presencial y online) y posibilidad

de llevarlo a cabo desde las administraciones del Estado por parte de familiares en primer grado, según el principio de precaución.

- Identificación mediante DNI para cualquier tipo de juego y emisión de factura en el caso de las loterías
- Identificación fehaciente para poder jugar a cualquier juego electrónico y online:
  - Incorporación de lector de DNI electrónico en todas las máquinas tipo “B” y en cualquiera otra máquina electrónica de juego o apuestas.
  - Habilitación de un sistema de identificación fehaciente en el caso del juego online a través de *password* obtenido en oficinas de la Administración del Estado, que deberá renovarse periódicamente. Habilitación de un sistema de obtención del *password* para extranjeros a través del consulado de España en los países de origen.

### **Reglamento General de los Juegos**

A pesar de que son muchas y diversas las características estructurales que están afectando a la adicción al juego, un reglamento debe seleccionar aquellas que son especialmente relevantes y operativizar claramente la forma mediante la cual deben regularse, con el objetivo de reducir el potencial adictivo del juego. En este sentido, los juegos más adictivos son los que tienen una elevada tasa de juego y de reforzamiento (Parke y Griffiths, 2007; Welte, Barnes, Wiczorek, Tidwell y Hoffman, 2007), así como una inmediatez en la respuesta (Chóliz, 2010). Atendiendo a las diferentes modalidades de juego, los juegos electrónicos, o EGM (*Electronic Gaming Machines*) maximizan estas características y se considera que suelen ser los más adictivos (Brooks, Ellis y Lewis, 2008; Dowling, Smith y Thomas, 2005; Welte et al., 2007), motivo por el cual debe atenderse especialmente su regulación.

Por otra parte, las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo el juego también condicionan sobremanera el potencial adictivo de este, potenciando en algunos casos sus efectos (Welte et al., 2004). Se trata de variables como la forma de pago (en metálico o con tarjeta), la ubicación, la posibilidad de consumo de otras sustancias (alcohol, tabaco), etc. Pero sin duda, uno de los factores principales que pueden favorecer el potencial adictivo de los juegos es la utilización de Internet como herramienta en el juego, es decir, el juego online (Petry, 2006b), ya que la Red favorece las principales variables responsables de la adicción: disponibilidad, accesibilidad, inmediatez, rapidez de jugadas, etc. (Griffiths 2003; Griffiths, Parke, Woods y Parke, 2006). De hecho, una de las evidencias más claras es la de que los jugadores online presentan tasas más elevadas de adicción que los jugadores de juegos presenciales (Wood y Williams, 2009; Wood, Williams y Parke, 2012), motivo por el cual la regulación del juego online es uno de los objetivos inmediatos que es preciso llevar a cabo para proteger a personas vulnerables

(Monaghan, 2009), especialmente en la medida que, hasta la fecha, la legislación se ha visto incapaz de regular adecuadamente el juego online para proteger a jugadores patológicos o jóvenes en riesgo de adicción (Schoen, Hughes, Lewis y Marmon, 2007). De hecho, en un reciente estudio realizado en España, se constata que ha habido un notable incremento del número de jugadores patológicos cuya causa principal de su trastorno es el juego online y, en el caso de los menores de 26 años, el juego online es el principal responsable del trastorno, superando incluso a las máquinas tipo "B" (Chóliz, 2015).

A continuación se exponen algunas de las principales medidas para tratar de reducir los problemas de adicción y juego excesivo.

**Medida general: limitación de las pérdidas.** Las limitaciones de las pérdidas, también denominadas *pre-commitment*, han demostrado su eficacia tanto en la prevención de la adicción como en la promoción del juego responsable (Bernhard, Lucas y Jang, 2006; Focal Research Consultants, 2007, 2010; Griffiths, 2012; Omnifacts Bristol Research, 2007; Parke, Rigby y Parke, 2008; Productivity Commission, 2010; Responsible Gambling Council, 2009; Schrans, Grace and Schellinck, 2004; Williams, 2010). La forma de operativizarlo en un Reglamento General de Juego es impidiendo que una persona pierda más de una determinada cantidad de dinero previamente establecida. Dicha cantidad siempre estará determinada por la Administración y reflejada en el Reglamento General de los Juegos. El control de dichos límites se realiza con una tarjeta inteligente de juego, que se describe a continuación.

Se prevén dos tipos de limitaciones en las pérdidas:

- Pérdidas globales en el juego. Se establecerán límites de pérdidas diarios, semanales y mensuales, que reflejarán la cantidad total de dinero que es posible perder teniendo en cuenta todos los juegos a los que se apueste. Dichos límites serán establecidos por la Administración en el Reglamento General de los Juegos.
- Pérdidas en juegos específicos. Antes del inicio de cualquier juego electrónico, se deberá tener la opción de prefijar con antelación la cantidad máxima que el jugador está dispuesto a perder. Dicha cantidad siempre será inferior a la que la Administración habrá establecido como límite diario de pérdidas en el juego.

La Tarjeta Inteligente de Juego (TIJ) es la herramienta que permitiría llevar a cabo muchas de las técnicas de control de los juegos. Se trataría de una tarjeta inteligente, o *smartcard*, que recogería la información más relevante acerca del juego, con el objetivo de prevenir un gasto excesivo. Deberá contener, por lo tanto, los datos básicos personales y de juego de su propietario (frecuencia de juego, gasto, pérdidas, etc.). Se trataría de un dispositivo necesario para el funcionamiento de los juegos, acompañada del DNI y será expedida por la Administración.

Sin ánimo de ser exhaustivo, y teniendo en cuenta que tanto las propiedades técnicas como el procedimiento específico de actuación deberían indicarse detalladamente en el Reglamento General de los Juegos, algunas de las características más relevantes que debería tener la TIJ son las siguientes:

- Se trata de una tarjeta personal e intransferible que debe ser utilizada junto con el DNI electrónico en los juegos electrónicos. También se habilitará un sistema de registro en los salones de juego y en otros sectores para los juegos no electrónicos.
- Dicha tarjeta registrará los juegos a los que se ha jugado, el día y la hora, así como el balance de ganancias y pérdidas diario, semanal y mensual.
- Para obtenerla habrá que identificarse fehacientemente (por ejemplo, personarse en dependencias de la Administración Autonómica o Local y acreditarse mediante el DNI). Tendrá una caducidad de 3-6 meses; pasado ese tiempo se deberá volver a activar mediante el procedimiento anterior, con el objetivo de garantizar la identidad del jugador.
- En el Reglamento General de los Juegos se establecerán claramente los límites de pérdidas diarios, semanales y mensuales. En el momento en el que el jugador alcance dichos límites, la TIJ bloqueará la posibilidad de jugar durante el tiempo que se establezca en el Reglamento.

Hay que tener en cuenta que no se trata de una tarjeta de crédito, sino de control del juego. Las máquinas y juegos electrónicos seguirán funcionando con sus dispositivos habituales, que nunca serán tarjetas de crédito o débito, para evitar el gasto excesivo.

**Medidas específicas para cada juego de azar.** Se trata de normas concretas que están dirigidas a mitigar el efecto que tienen las variables estructurales, y que dependen de cada juego en concreto. Es por ello que se trata de medidas que, a diferencia de las que acabamos de indicar, puede que sean aplicables solamente a un tipo de juego o a unos cuantos de ellos. Se trata de modificaciones técnicas que implican a variables que se ha demostrado científicamente que están influyendo en el desarrollo o mantenimiento de la adicción al juego.

Algunas de las más significativas son las siguientes:

- Dilación de la recompensa en juegos electrónicos, loterías presorteadas, juegos de casino, etc. Se trata de incrementar el tiempo entre: a) la realización de la jugada o apuesta y el resultado (ganancia o pérdida); o b) entre el resultado y el cobro.
- Reducir velocidad de las apuestas. Con esta medida se pretende disminuir la absorción en el juego. Algunas de las estrategias preventivas que impiden esa absorción excesiva son las siguientes:
  - Prohibición de las apuestas "en caliente". Las apuestas deben cerrarse antes de iniciarse la competición sobre la que se apuesta.

- Apuestas sencillas en el caso del juego online. Prohibición de las apuestas combinadas, múltiples, etc. En particular, prohibición de las apuestas cruzadas, por el riesgo de adicción y de seguridad para el jugador (Chóliz, 2013).
- Prohibición de realizar varias partidas de póquer online simultáneamente. Con esta medida también se dificulta que los jugadores profesionales lleven a cabo estrategias en contra de los jugadores neófitos u ocasionales, quienes se encuentran en desventaja, al carecer de las técnicas y herramientas tecnológicas que utilizan los profesionales.
- Limitar las grandes ganancias. Algunas de las medidas a tomar son las siguientes:
  - Prohibición de interconexión de máquinas, así como de bingos combinados y otras modalidades que incrementen excesivamente los premios.
  - Limitar el porcentaje concedido a premios, especialmente en apuestas y juego online, que en la actualidad es extremadamente elevado en algunos casos y ello provoca patrones de juego excesivo.

## Conclusiones

Las políticas de juego, es decir, los mecanismos regulatorios del Estado sobre la actividad del juego de azar, son la base sobre la que se sustentan el resto de medidas preventivas (Williams, West y Simpson, 2012). Algunas de las dimensiones objeto de regulación, tales como la disponibilidad o accesibilidad, han demostrado su estrecha relación con la aparición de problemas de juego excesivo y de trastornos de juego (Grun y McKeigue, 2000; Pearce et al., 2008; Werte et al., 2004), mientras que otras son probablemente eficaces y habría que demostrar su eficacia una vez implantadas en un sistema de regulación. Estas medidas no sólo resultan necesarias para prevenir la aparición de la adicción al juego, sino también para facilitar el control en quienes ya padecen dicho trastorno. La responsabilidad de desarrollarlas e implementarlas corresponde a los poderes públicos, si bien deben complementarse con medidas educativas, familiares, comunitarias o de los propios servicios de salud.

Se trata de una propuesta que, aunque plausible y con medidas probablemente eficaces, debería estar sometida continuamente a un proceso de evaluación de sus efectos, con el objetivo de ir depurando los procedimientos y técnicas que se plantean. Deberían establecerse criterios objetivos de evaluación, tales como proceder a evaluación de la aparición de trastornos de juego o de demandas de asistencia antes y después de la aplicación de las medidas; seleccionar grupos poblacionales concretos sobre los que observar el efecto de las medidas establecidas; implementación de forma secuencial de algunas de las medidas y observar el efecto que van teniendo en la población general o en ámbitos específicos, etc.

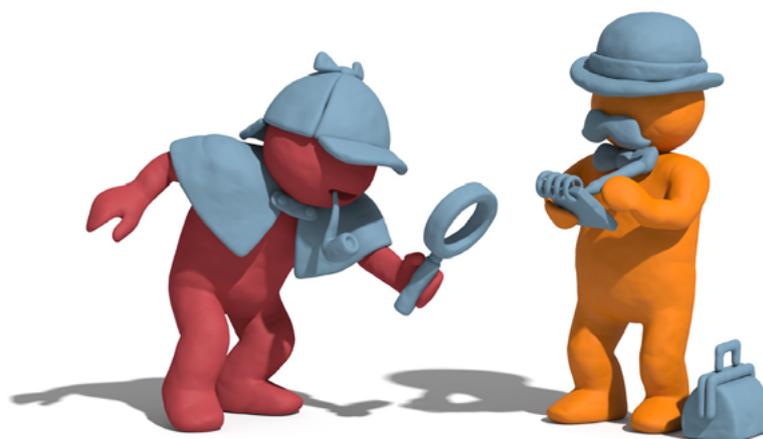
Los objetivos principales de esta propuesta de regulación del juego no son otros que la prevención de la adicción al juego y la reducción del riesgo de quienes ya manifiestan patrones desadaptativos de juego, con el objetivo de compaginar el ejercicio de una actividad lúdica con la preservación del superior derecho a la salud de los ciudadanos.

## Referencias

- APA, American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bernhard, B.J., Lucas, A.F. y Jang, D. (2006). *Responsible Gaming Device Research Report*. International Gaming institute. University of Nevada, Las Vegas.
- 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.org/10.1007/s11469-008-9186-9
- Blanco, C., Potenza, M.N., Kim, S.W., Ibáñez, A., Zaninelli, R., Saiz-Ruiz, J. y Grant, J.E. (2009). A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Research*, 15(167), 161-168. doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.023
- Brooks, G., Ellis, T. y Lewis, C. (2008). Pachinko: A Japanese addiction? *International Gambling Studies*, 8, 193-205. doi.org/10.1080/14459790802168958
- Carbonell, X. (2014). La adicción a los videojuegos en el DSM-5. *Adicciones*, 26, 91-95.
- Chóliz, M. (2010). Experimental analysis of the game in pathological gamblers: effect of the immediacy or the reward in slot machines. *Journal of Gambling Studies*, 26, 249-256. doi.org/10.1007/s10899-009-9156-6
- Chóliz, M. (2013). Informe sobre la legalización de las slot online y las apuestas cruzadas en España. *Informe presentado a la Dirección General de Ordenación del Juego (Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas)*, marzo de 2013.
- Chóliz, M. (2015). The challenge of online gambling: the effect of legalization on the increase in online gambling addiction. *Journal of Gambling Addiction*, junio 2015. doi:10.1007/s10899-015-9558-6
- Chóliz, M. (2014a). Historia de una adicción: del vicio al Trastorno del Juego. *Revista de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*, 111, 84-88.
- Chóliz, M. (2014b). Juego Ético: un compromiso en la prevención de la adicción al juego desde el ámbito político y social. *Revista Española de Drogodependencias*, 39, 5-9. Recuperado de: www.aesed.com/descargas/revistas/v39n4\_editorial1.pdf
- Clark, L. (2014). Disordered gambling: the evolving concept of behavioral addiction. *Annals of the New York Academy of Science*, 1327, 46-61. doi:10.1111/nyas.12558.
- DGOJ, Dirección General de Ordenación del Juego (2015). *Memoria Anual 2014*. Ministerio de Hacienda.

- Recuperado de la web el 29 de junio de 2015 en <http://www.ordenacionjuego.es/es/estudios-informes>
- Dickson-Gillespie, L., Rugle, L., Rosenthal, R. y Fong, T. (2008). Preventing the Incidence and Harm of Gambling Problems. *Journal of Primary Prevention*, 29, 37-55. doi.org/10.1007/s10935-008-0126-z
- Dowling, N., Smith, D. y Thomas, T. (2005). Electronic gaming machines: Are they the 'crack-cocaine' of gambling? *Addiction*, 100, 33-45. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.00962.x
- Focal Research Consultants (2007). *Assessment of the behavioural impact of responsible gaming device (RGD) features: Analysis of Nova Scotia player-card data - the Windsor trial*. Informe técnico preparado para the Nova Scotia Gaming Corporation. 108
- Focal Research Consultants (2010). *Evaluating the Impact of the "My-Play" System in Nova Scotia: Phase 1: Regular VL Player Benchmark Survey*. October 2010. [http://www.nsgamingfoundation.org/uploads/Research/Technical%20Report%20Phase%201%20My-Play%20Benchmark%20Final%20%20\\_Focal\\_%20Jan%2028%202011.pdf](http://www.nsgamingfoundation.org/uploads/Research/Technical%20Report%20Phase%201%20My-Play%20Benchmark%20Final%20%20_Focal_%20Jan%2028%202011.pdf)
- Granero, R., Penelo, E., Stinchfield, R., Fernández-Aranda, F., Aymamí, N., Gómez-Peña, M., ... Jiménez-Murcia, S. (2014). Contribution of Illegal Acts to Pathological Gambling Diagnosis: DSM-5 Implications. *Journal of Addictive Disorders*, 33, 41-52. doi: 10.1080/10550887.2014.882730.
- Griffiths, M. D. (2003). Internet gambling: Issues, concerns and recommendations. *CyberPsychology & Behavior*, 6, 557-568. doi.org/10.1089/109493103322725333
- Griffiths, M., Parke, A., Wood, R. y Parke, J. (2006). Internet gambling: An overview of psychosocial impacts. *UNLV Gaming Research & Review Journal*, 10, 27-39. doi.org/10.4018/978-1-59140-993-9.ch033
- Griffiths, M.D. (2012). Internet gambling, player protection, and social responsibility. En R.J. Williams, R.Wood y J. Parke (eds.), *Routledge International Handbook of Internet Gambling* (pp. 227-249). Routledge: U.K.
- Grun, L. y McKeigue, P. (2000). Prevalence of excessive gambling before and after introduction of a national lottery in the United Kingdom: Another example of the single distribution theory. *Addiction*, 95, 959-966. doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.95695912.x
- Habib, R y Dixon, M.R. (2010). Neurobehavioral evidence for the "near miss" effect in pathological gamblers. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 93, 313-328. doi: 10.1901/jeab.2010.93-313.
- Ibáñez, A., Blanco, C., Perez de Castro, I., Fernandez-Piqueras, J., y Saiz-Ruiz, J. (2003). Genetics of pathological gambling. *Journal of Gambling Studies*, 19(1), 11-22.
- Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Granero, R. y Menchón, J.M. (2014). Gambling in Spain: update on experience, research and policy. *Addiction*, 109, 1595-1601. doi: 10.1111/add.
- Lobo, D.S., Aleksandrova, L., Knight, J., Casey, D.M., El-Guebaly, N., Nobrega, J.N. y Kennedy, J.L. (2014). Addiction-related genes in gambling disorders: new insights from parallel human and pre-clinical models. *Molecular Psychiatry*, Sep 30. doi: 10.1038/mp.2014.113.
- Marlatt, G.A. y Gordon, J.R. (1980). Determinants of relapse: Implications for the maintenance of behavior change. En: P.O. Davidson y S.M. Davidson (eds), *Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyles* (pp. 410-452). New York: Brunner/Mazel.
- Marlatt, G.A., y Gordon, J.R. (1985). *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. New York: Guilford Press.
- Monaghan, S. (2009). Internet gambling—Not just a fad. *International Gambling Studies*, 9, 1-4.
- Omnifacts Bristol Research. (2007). *Nova Scotia player card research project: Stage III research report*.
- Parke, J. Rigbye, J. y Parke, A. (2008). *Cashless and card-based technologies in gambling: A review of the literature*. December 2008. Commissioned by the U.K. Gambling Commission.
- Parke, J. y Griffiths, M. (2007). The role of structural characteristics in gambling. En G. Smith, D. C. Hodgins y R.J. Williams (Eds.), *Research and measurement issues in gambling studies* (pp. 217-249). Burlington, MA: Elsevier.
- Pearce, J., Mason, K., Hiscock, R. y Day, P. (2008). A national study of neighbourhood access to gambling opportunities and individual gambling behaviour. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62, 862-868. doi.org/10.1136/jech.2007.068114
- Petry, N. M. (2006a). Should the scope of addictive behaviors be broadened to include pathological gambling? *Addiction*, 101, 152-160. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01593.x
- Petry, N. M. (2006b). Internet gambling: An emerging concern in family practice medicine? *Family Practice*, 23, 421-426. doi.org/10.1093/fampra/cm1005
- Potenza, M. (2006). Should addictive disorders include non-substance related conditions? *Addiction*, 101, 142-151. doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01591.x
- Productivity Commission. (2010). *Gambling Inquiry Report*. Canberra: Commonwealth of Australia.
- Responsible Gambling Council (2009). *Play Information and Management Systems*. Responsible Gambling Council, Toronto, Ontario.
- Rodríguez-Martos, A. (2007). ¿Por qué es tan difícil legislar sobre alcohol en España?. *Adicciones*, 19, 325-332.
- Schoen, J. E., Hughes, D., Lewis, P. A. y Marmon, R. (2007). Casino City, Inc. V U.S. Department of Justice Campus access to Internet Gambling and the First Amendment. *Journal of the International Academy for Case Studies*, 13, 67-82.
- Schrans, T., Grace, J. y Schellinck, T. (2004). *2003 NS VL responsible gaming features evaluation: Final report*. Infor-

- me técnico preparado por Focal Research Consultants Ltd. para the Nova Scotia Gaming Corporation, Halifax, Nova Scotia, October 2004.
- Sharpe, L. (2002). A reformulated cognitive-behavioral model of problem gambling: A biopsychosocial perspective. *Clinical Psychology Review*, 22, 1-25. doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00087-8
- Storer, J., Abbott, M. y Stubbs, J. (2009). Access or adaptation? A meta-analysis of surveys of problem gambling prevalence in Australia and New Zealand with respect to concentration of electronic gaming machines. *International Gambling Studies*, 9, 225-244. doi.org/10.1080/14459790903257981
- Thomas, A. C., Sullivan, G.B. y Allen, F.C.L. (2008). A theoretical model of EGM problem gambling: More than a cognitive escape. *International Journal of Mental Health and Addiction*, DOI 10.1007/s11469-008-9152-6
- Weatherly, J.N., Sauter, J.J. y King, B.M. (2004). The “big win” and resistance to extinction when gambling. *Journal of Psychology*, 138, 495-504.
- Welte, J.W., Barnes, G.M., Wieczorek, W.F., Tidwell, M-C, O. y Hoffman, J.H. (2007). Type of gambling and availability as risk factors for problem gambling: A Tobit regression analysis by age and gender. *International Gambling Studies*, 7, 183-198. doi.org/10.1080/14459790701387543.
- Welte, J.W., Wieczorek, W.F., Barnes, G.M., Tidwell, M.-C. y Hoffman, J.H. (2004). The relationship of ecological and geographic factors to gambling behavior and pathology. *Journal of Gambling Studies*, 20, 405-423. doi.org/10.1007/s10899-004-4582-y.
- Williams, R.J. (2010). *Pre-Commitment as a Strategy for Minimizing Gambling-Related Harm*. Informe presentado al Parlamento de Australia. Julio 2010.
- Williams, R.J. (2014). *Prevention of Problem Gambling: Evidence and indentified best practice*. Comunicación presentada al 3th International Symposium of Excessive Gambling, Neuchâtel, Febrero de 2014.
- Williams, R.J., West, B. y Simpson, R. (2012). *Prevention of Problem Gambling*. Report prepared for the Ontario Problem Gambling Research Centre and the Ontario Ministry of Health and Long Term Care. October 1, 2012.



# EFICACIA PARA SENTIRSE BIEN



**FARMACOCINÉTICA**<sup>1, 2</sup>



**EFICACIA**<sup>1</sup>



**SIN SUPLEMENTACIÓN ORAL**<sup>3</sup>



**MONOTERAPIA**<sup>1, 4, 5</sup>



**TOLERABILIDAD CONTRASTADA**<sup>3, 7 \*</sup>



**METABOLISMO HEPÁTICO LIMITADO**<sup>3</sup>



**CLARIDAD DE PENSAMIENTO**<sup>8</sup>



**FLEXIBILIDAD DE PAUTA POSOLÓGICA**<sup>3</sup>



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

Janssen-Cilag, S.A.

Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
 28042 Madrid  
 www.janssen.es



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Xepilon 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, Xepilon 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, Xepilon 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, Xepilon 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, Xepilon 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xepilon 25 mg suspensión inyectable. Cada jeringa precurada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona. Xepilon 50 mg suspensión inyectable. Cada jeringa precurada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. Xepilon 75 mg suspensión inyectable. Cada jeringa precurada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. Xepilon 100 mg suspensión inyectable. Cada jeringa precurada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. Xepilon 150 mg suspensión inyectable. Cada jeringa precurada 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.** Xepilon 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, Xepilon 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 Xepilon con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis de 50 mg administrada un mes después de la segunda dosis de inicio. 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 obesidad pueden requerir dosis situadas en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, 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 Xepilon (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 Xepilon. Algunos pacientes se pueden beneficiar de una retirada gradual. Xepilon 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 Xepilon en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Xepilon 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 Xepilon según se describe a continuación.

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

Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xepilon
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 Xepilon, se deben considerar sus características de liberación prolongada. 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 Xepilon 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 Xepilon (día 8±4 días), el momento de reinicio 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 Xepilon 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 Xepilon, 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 Xepilon, inicie la administración según los pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas).** Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Xepilon 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 Xepilon, 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 Xepilon, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon 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 Xepilon 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 Xepilon sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (doloramiento de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$   $\mu\text{mol/l}$ ), se recomienda iniciar Xepilon 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. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (doloramiento de creatinina  $< 50$   $\mu\text{mol/l}$ ) (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. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Xepilon en niños y adolescentes <18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Xepilon 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 intramuscular o subcutánea. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambos en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, 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 o si no se tolera bien el dolor en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda atender ambos los lados izquierdo y derecho (ver más adelante). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de Xepilon, ver prospecto (información destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario). **Administración en el músculo deltoides.** El tamaño de la inyección recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de Xepilon en el músculo deltoides viene determinado por el peso del paciente. En los pacientes  $\geq 90$  kg, se recomienda la inyección de calibre 22 de 1½ pulg. (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes  $< 90$  kg, se recomienda la inyección de calibre 23 de 1 pulg. (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 inyección recomendado para la administración de mantenimiento de Xepilon en el músculo glúteo es el de una inyección de calibre 22 de 1½ pulg. (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. Xepilon 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 o 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 neuroléptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfatasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (mioglobinemia) 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. **Disinesia tardía.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disinesias tardías, caracterizadas por movimientos típicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disinesia 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 Xepilon. 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 Xepilon 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 Xepilon y controlar los niveles de GB hasta la recuperación. **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado raramente reacciones alérgicas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con Xepilon, iniciar medidas generales de soporte clínicamente apropiadas y vigilar al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Hiperqueratosis y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperqueratosis, 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 otodosis y en raras ocasiones con coma diabético. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con los guías antipsicóticos utilizados. A los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido Xepilon, se les deben monitorizar los síntomas de la hiperqueratosis (tales como palipisia, poluria, 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 Xepilon. El peso debe controlarse regularmente. **Hipertensión.** Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la 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. **Hipertensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipertensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-1 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 hipertensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Xepilon 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.** Xepilon 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. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (doloramiento de creatinina  $< 50$   $\mu\text{mol/l}$ ) (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 Xepilon en pacientes de edad avanzada con demencia. Xepilon 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 Xepilon 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 Neuroléptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Prigismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluido risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen prismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de prismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la posibilidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el prismo 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. Se aconseja precaución con especial cuidado cuando se prescriba Xepilon 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 Xepilon 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 Xepilon en un vaso sanguíneo. **Síndrome del líquido intraqueótico.** Se ha observado síndrome del líquido intraqueótico (IFS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-1-adérgico, como Xepilon (ver sección 4.8). El IFS 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-adérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1 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 otras formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir Xepilon con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disipirami-do) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipalúdicos (p. ej., mefloquina). Esto lista es indicativa y no exhaustiva. **Possibilidad de que Xepilon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), Xepilon 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, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipertensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xepilon con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tioridazoles. Se recomienda precaución cuando se combine paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoínas u barbitúricos, tricíclicos o SRS, 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 paliperidona. No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Xepilon y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética. **Possibilidad de que otros medicamentos afecten a Xepilon.** Los estudios *in vitro* indican que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vivo* ni *in vitro* de que esos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetine, 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  $C_{\text{máx}}$  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 indetero 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 carba-

mazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de Xepilon, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Xepilon, 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  $C_{\text{máx}}$  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 divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Xepilon. Esta interacción no se ha estudiado con Xepilon. **Uso concomitante de Xepilon y risperidona o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando Xepilon sea administrado de forma conjunta con paliperidona oral o risperidona oral durante periodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de Xepilon con otros antipsicóticos son limitados. **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 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, hipertermia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimentarias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xepilon 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. Xepilon 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 somnolencia, náuseas, 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 Xepilon. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas o medicamentos (RAMs) notificados 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, ortitis, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonias. De estas, la oncoxia y la sedación/somnolencia parecen estar relacionadas con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAMs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con Xepilon. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ), y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección de las vías respiratorias inferiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, cistitis, infección de piñes, infección de ojos, acrodermatitis, celulitis, acrodermatitis, absceso subcutáneo	oncomicosis		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			disminución del recuento de glóbulos blancos, anemia, disminución del hematocrito, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis*, neutropenia, trombocitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			hipersensibilidad	reacción alérgica*	
<b>Trastornos endocrinos</b>		hiperprolactinemia*		secreción inapropiada de la hormona antidiurética	presencia de glucosa en orina
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, aumento de los triglicéridos en sangre	diabetes mellitus*, hipersensibilidad, aumento del apetito, anorexia, disminución del apetito, aumento del colesterol en sangre		intoxicación por agua*, edematoso diabético*, hipoglucemia, polipidipia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	insomnio*	agitación, depresión, ansiedad		trastorno del sueño, manía, estado de confusión, disminución de la libido, neovisismo, pesadillas	embotamiento afectivo*, anorgasmia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parkinsonismo*, oncoxia*, sedación/somnolencia, distonía*, mareos, disinesia*, temblor		disinesia tardía, convulsión*, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, distonias, hipostesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, síncope de estímulo, pérdida de la conciencia, disminución del nivel de consciencia, coma diabético*, trastorno del equilibrio, coordinación anormal*, "thúbo de la cabeza"
<b>Trastornos oculares</b>			visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma*, trastornos del movimiento del ojo, giron de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			vértigo, oídos, dolor de oído		
<b>Trastornos cardíacos</b>		bradicardia, taquicardia		fibrilación auricular, bloqueo aurículoventricular, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	arritmia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión		hipotensión, hipertensión ortostática	embolismo pulmonar*, trombosis venosa, isquemia*, rubor
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		tos, congestión nasal		disnea, congestión pulmonar, síndromes dolor faringolaringeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño*, hiperventilación*, neumonía por aspiración*, congestión del tracto respiratorio distal*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas		molestia abdominal, gastroenteritis, sequedad de boca, flatulencia	paracetamol*, obstrucción del intestino*, íleo, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, distonía, quetiilits*

Trazosm hepatobiliares	aumento de las transaminasas	aumento de la gammaglutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia	
Trazosm de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	urticaria, prurito, alopecia, eczema, sequedad de la piel, eritema, acné	angioedema, erupción de la cara, dermatitis seborreica, caspa	
Trazosm musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético, dolor de espalda	espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, dolor de cuello, artralgia	radiculopatía, aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre, anomalía postural, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular	
Trazosm renales y urinarios		incontinencia urinaria, poliquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)	
Trazosm del aparato reproductor de la mama			disfunción erectil, trastorno de la eyaculación, amenorrea, retraso en la menstruación, trastornos menstruales, ginecomastia, galactorrea, distorsión sexual, secreción vaginal	
Trazosm generales y alteraciones en el lugar de administración	pirosis, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema facial, edema, alteración de la marcha, dolor de pecho, molestias en el lugar de la inyección, enrojecimiento	hipotermia, disminución de la temperatura corporal, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

\*Referido a "hiperproliferación" o continuación. \*Referido a "síntomas extrapiramidales" o continuación. En ensayos controlados con placebo, se notificó incidencia de melasma en un 0,32% de los pacientes tratados con Xepion 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 Xepion. **Insonia inducida:** insonia inicial, insonia media. **Convulsión inducida:** convulsión del gran mot. **Edema inducido:** edema generalizado, edema periférico, edema con flujo. **Trazosm menstruales incluyen:** menstruación irregular, oligomenorrea. \*Observado 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 de la orla 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 Xepion. **Trazosm del sistema nervioso:** trastorno cerebrovascular. **Trazosm oculares:** síndrome del ojo seco (traumatoconjuntivitis). **Trazosm respiratorios, tóxicos y medicinales:** trastornos. **Trazosm generales y alteraciones en el lugar de la inyección:** (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 analéptica:** Durante la experiencia post comercialización, en raros casos se han notificado casos de una reacción analéptica después de la inyección de Xepion en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **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 fase 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 indujeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiramidales (SEP):** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipercinesia salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, focios en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la mano, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y rellejo de la glabella anormal), temblor en reposo parkinsoniano, acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperactividad y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambres musculares, coreatosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonia, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotalitosis, 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 normal de peso  $\geq 7\%$  mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5% en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6%, 6%, y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de Xepion, respectivamente. Durante el período 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 Xepion cumplieron este criterio (aumento de peso de  $\geq 7\%$  desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del período abierto fue de +0,7 (4,7) kg. **Hiperproliferación:** En ensayos clínicos, se observaron medias de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron Xepion. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en  $< 1\%$  de los sujetos. **Efectos de dosis:** 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.** Síntomas: 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 hipertensión, 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 incluidos varios medicamentos. **Atención:** Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de la liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay ningún antidoto 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 empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipertensión y la taquicardia circulatoria 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: Psicóticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AH13. Xepion actúa como una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente biológico selectivo de los efectos de los monoaminos, cuyos propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$  y bloquea, en

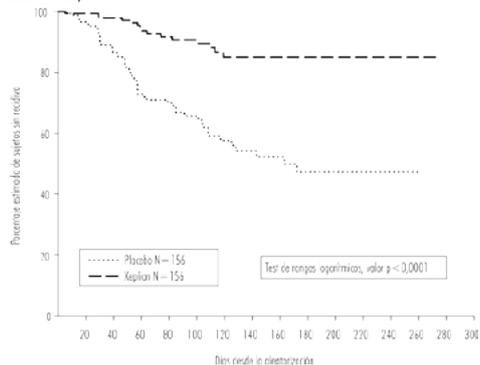
menor medida, los receptores histamérgicos H<sub>1</sub> y los adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D<sub>2</sub> potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos cataplexia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina permite la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Eficacia clínica. Tratamiento de la esquizofrenia.** La eficacia de Xepion 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 diagnóstico que cumplían los criterios para la esquizofrenia DSM-IV. Los dos tipos de Xepion 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 Xepion. 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/evitación 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 calidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del comportamiento: las actividades socialmente útiles (incluidos 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 Xepion (inyección inicial en los días 0, 7 y 14) con placebo, se observó una mejora en el glúteo o en los deltoides de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas con placebo. Los tres dosis de Xepion fueron superiores a placebo en términos de la mejora 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 de 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejora 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 Xepion en el día 8. Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de Xepion, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-L0C 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	100 mg		150 mg		
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
<b>R092670-PSY-3007*</b>	n=160	n=155	n=161	n=160	n=160
Media basal (DE)	86,8 (10,31)	86,7 (11,99)	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)	86,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)	-13,2 (18,48)
Valor p (frente a placebo)	--	0,034	<0,001	<0,001	<0,001
<b>R092670-PSY-3003</b>	n=132	n=129	n=93	n=94	n=93
Media basal (DE)	92,4 (12,55)	90,7 (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)	--	0,015	0,193	0,019	--
<b>R092670-PSY-3004</b>	n=125	n=129	n=128	n=131	n=131
Media basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	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	--
<b>R092670-SCH-201</b>	n=66	n=63	n=68	n=68	n=68
Media basal (DE)	87,8 (13,90)	--	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	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	<0,001	--

\*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 Xepion el día 1, y a partir de entonces, la dosis asignada. Nota: un cambio negativo de la puntuación denota mejora.

**Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia.** La eficacia de Xepion 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, el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplían los criterios para la esquizofrenia 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 recidiva, y un período de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, los dosis de Xepion 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 Xepion durante un período de transición de 9 semanas de duración, seguido de un período de mantenimiento de 24 semanas, en el que los sujetos debían tener una puntuación PANSS  $\leq 75$ . Los sujetos de la dosis sola se permitieron en las primeras 12 semanas del período de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados con Xepion (mediana de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o al placebo (mediana 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<0,001, figura 1) en los pacientes tratados con Xepion 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 (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)



**Propiedades farmacológicas.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el título de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xepion 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 profármaco en forma de éster de palmitato de la 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<sub>max</sub> 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 o 150 mg en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C<sub>max</sub> 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 contribuyeron a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de liberación de Xepion se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de Xepion 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<sub>max</sub> 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 Xepion 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 Xepion 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 Xepion 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<sup>14</sup>, el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que palipe-

ridona no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radioactividad 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 oxidación de benzoxazol. 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 estos 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 humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/10, 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. Xepion está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un período mensual, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra diariamente. El régimen de iniciación de Xepion (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 Xepion se encuentran 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 Xepion 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 perfiles farmacocinéticos. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque Xepion no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no se precisa ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a 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 las 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 lo hace el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl<sub>CR</sub>=50 a <80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada (Cl<sub>CR</sub>=30 a <50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave (Cl<sub>CR</sub>=10 a <30 ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC<sub>0-∞</sub>) 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 Xepion en sujetos con insuficiencia renal 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 los análisis farmacocinéticos 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 Xepion. Se han observado diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres. **Tobacismo.** 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 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 tabacismo con Xepion. **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 ratos y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos medidos por la prolactina, en las glándulas mamarías 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 los ratos utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratos y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de los crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratos preñados 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 crías cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el perfil carcinogénico de risperidona oral en ratos y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (ratón) y de los adenomas de las glándulas mamarías (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratos. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los adenocarcinomas de las glándulas mamarías en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg. Los ratos machos mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarías a los dos dosis de 20 y 60 mg/kg, 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 plasmático de la dopamina D<sub>2</sub> y con la hiperproliferación. No se desconoce la transferencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polihexilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidratado, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato dibásico 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. Período 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 (alcoholes-diclopolimeros) con un tapón de tipo émbolo, tubo inyector y un protector para la punta (goma de bromobutol) con un agujero de seguridad del calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y un agujero de seguridad del calibre 23 de 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm). **Tampones de envase:** El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Presentaciones y precios.** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 180,64 €; PVP: 226,55 €. PVP (IVA): 235,61 €. Xepion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 234,82 €; PVP: 285,73 €. PVP (IVA): 297,16 €. Xepion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 289,04 €; PVP: 339,95 €. PVP (IVA): 353,55 €. Xepion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 433,56 €; PVP: 484,47 €. PVP (IVA): 503,85 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección por profesionales 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.** Xepion 25 mg: EU/1/11/672/001. Xepion 50 mg: EU/1/11/672/002. Xepion 75 mg: EU/1/11/672/003. Xepion 100 mg: EU/1/11/672/004. Xepion 150 mg: EU/1/11/672/005. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 04 de marzo de 2011. Fecha de la última renovación: 16 de diciembre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 05/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**Bibliografía:**

- Pandina 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 Xepion
- Mesones Paral JE et al. Comparative analysis of the prevention of relapse in psychotic patients following the introduction of Paliperidone Palmitate. XVII Congreso Mundial de Psiquiatría. Madrid, España, 14-18 de septiembre de 2014. Póster 393.
- 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.
- Mantolvo 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.
- Mesones Paral JE et al. Estudio prospectivo con palmitato de paliperidona en pacientes psicóticos tratados previamente con otros antipsicóticos. Póster presentado en el XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría (CNP), 24-26 de septiembre de 2015. Santiago de Compostela (Galicia, España).



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](http://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](http://www.icmje.org/sponsor.htm)) o las normas de publicación de la American Psychological Association, 6ª edición (2010) ([www.apastyle.org](http://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](http://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](mailto: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](mailto: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 resume 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](http://www.consort-statement.org)) y los estudios con diseños no experimentales a las guías TREND ([www.trend-statement.org/asp/trend.asp](http://www.trend-statement.org/asp/trend.asp)) para la mayor claridad de los lectores y revisores del trabajo. Igualmente, se presentarán los estadísticos del tamaño del efecto.

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

limitaciones (estas preferiblemente formarán un párrafo al final del artículo).

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

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

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

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

### EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

Los artículos son enviados a la revista a través de la [www.adiciones.es](http://www.adiciones.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 Adiciones 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 Adiciones 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.

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 hidrocloreto). **Excipiente con efecto conocido:** cada comprimido recubierto con película contiene 60,68 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **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), 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, 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., mensualmente). 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. **Poblaciones especiales** Población de edad avanzada (≥ 65 años de edad) No se recomienda el ajuste de la dosis para este grupo de pacientes (ver sección 4.4). Insuficiencia renal No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 4.4). Insuficiencia hepática No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.4). Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Selincro en niños y adolescentes de < 18 años. No se dispone de datos. **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. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. 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 m<sup>2</sup>). 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., antitusígenos, 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. Sea debe tener precaución al prescribir Selincro a pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 4.2). Otras 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, flucanazol, 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 antitusígenos y antigripales, determinados antiáridaricos, 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 psicomotor 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. No se recomienda Selincro durante el embarazo. **Lactancia** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que nalmefero/metabolitos se excretan en la leche. 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥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 Sobre dosis** 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. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 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) **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Periodo de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 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. **5.6 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. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 DK-2500 Valby Dinamarca **7. 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. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 25 de Febrero de 2013. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIO PVP (IVA)** Selincro 18 mg, envase con 14 comprimidos. PVP 63,04 € PVP iva 65,57 €. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL** Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Con visado de inspección. Cíbero de aportación reducida. **11. 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/>.

**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
	No conocida	Libido disminuida (incluida la pérdida de libido)
		Alucinación (incluidas alucinaciones auditivas, alucinaciones táctiles, alucinaciones visuales y alucinaciones somáticas)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo
		Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
		Temblor
		Alteración de la atención
		Parestesia
Hipoestesia		
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia
		Palpitaciones
Muy frecuente	Frecuente	Náuseas
		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

Rasca la zona  
plateada para  
descubrir el  
caso de **Lucía**.



## Lucía, 58 años.

Padece obesidad, hipertensión y diabetes. Está sometida a una gran presión y responsabilidad en casa y en el trabajo. Su consumo de alcohol se inició hace varios años pero se vio incrementado tras divorciarse de su marido.

Ingiere 7 o más bebidas al día (una botella de vino a menudo seguida de cerveza o licores).

¿Qué haría en su lugar?

A **Lucía** se le ha prescrito tratamiento con **Selincro®** tras admitir su dependencia al alcohol con el deseo de mantenerse sobria cuando disfruta de la compañía de sus nietos.

Experimentó los efectos beneficiosos de **Selincro®** desde la primera toma.

El deseo de beber ha disminuido y ahora se siente mejor y segura de sí misma.

**Selincro®**  
ayuda a reducir el  
consumo de alcohol,<sup>1</sup>  
y mejora la calidad de vida  
de los pacientes con  
dependencia del alcohol.<sup>2</sup>