



# Adicciones

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

ISSN 0214-4840



FINANCIADO POR:

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

**2018 | Vol. 30 |**

**n.º 2**

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> Universidad de Oviedo. CIBERSAM <b>FRANCISCO ARIAS</b> Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid <b>ALBERT ESPELT</b> Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña <b>SERGIO FERNÁNDEZ-ÁRTAMENDI</b> Universidad Loyola Andalucía	<b>EDUARDO FONSECA</b> Universidad de La Rioja <b>MOISÉS GARCÍA-ARENCEBIA</b> Universidad de las Palmas de Gran Canaria <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>Mª 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>Mª 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 Catalunya, 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> Norumbria 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 Clinic, 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>KAJJA 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 ÁNGEL TORRES FERNÁNDEZ</b> Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia <b>Mª PAZ VIVEROS</b> Universidad Complutense, Madrid
comité de expertos			
<b>CARLOS ALONSO</b> Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha <b>MIGUEL 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 BALANZÁ</b> Universitat de València - CIBERSAM, Valencia <b>MARÍA DE LAS MERCEDES BALCELLS-OLIVERÓ</b> Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona <b>GREGORIO BARRIO</b> Instituto Carlos III, Madrid <b>JESÚS BEDATE VILLAR</b> Universidad de Valencia <b>HILARIO BLASCO</b> Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid <b>Mª 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>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>LUCAS GINER</b> Universidad de Sevilla, Sevilla <b>JOSE MANUEL GOIKOLEA</b> Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona <b>LETICIA GONZALEZ BLANCO</b> Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, Oviedo <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 ÁNGEL LANDABASO</b> Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya <b>Mª ANGELES LORENZO LAGO</b> Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela <b>OSCAR M. LOZANO ROJAS</b> Universidad de Huelva <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>MIGUEL MONRÁS</b> Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona <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 LLIVINA</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 Villamartin, 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 Drogodependientes "San Juan de Dios", Palencia <b>JUDIT TIRADO</b> MIM - Hospital del Mar, Barcelona <b>JOAN TRUJOLS I ÀLBET</b> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona <b>JUAN CARLOS VALDERRAMA</b> Universidad de Valencia <b>JOSÉ RAMÓN VARO</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 2016: 2.077**

**editorial**

**Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos**  
*Overdose epidemic linked to the prescription of opioid analgesics in the United States*  
 JOSEP GUARDIA SERECIGNI ..... 87

**originales / originals**

**Terapia de rehabilitación cognitiva en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y trastorno neurocognitivo. Estudio piloto**  
*Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A Pilot Study*  
 CINDY FRÍAS-TORRES, JOSÉ MORENO-ESPAÑA, LLUISA ORTEGA, PABLO BARRIO, ANTONI GUAL, LÍDIA TEIXIDOR ..... 93

**Rendimiento académico y cognitivo en el uso problemático de Internet**  
*Academic outcomes and cognitive performance in problematic Internet users*  
 MARÍA MARÍN VILA, JOSÉ LUIS CARBALLO, AINHOA COLOMA-CARMONA ..... 101

**Costes intangibles de la dependencia alcohólica desde la perspectiva de los pacientes y sus familiares: un estudio de valoración contingente**  
*Intangible costs of alcohol dependence from the perspective of patients and their relatives: A contingent valuation study*  
 JACINTO MOSQUERA NOGUEIRA, EVA RODRÍGUEZ-MÍGUEZ ..... 111

**Relación entre el polimorfismo rs1414334 C/G del gen HTR2C y tabaquismo en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos**  
*Relationship between the rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene and smoking in patients treated with atypical antipsychotics*  
 JOSÉ MARÍA RICO-GOMIS, ANTONIO PALAZÓN-BRU, IRENE TRIANO-GARCÍA, LUIS FABIÁN MAHECHA-GARCÍA, ANA GARCÍA-MONSALVE, ANDRÉS NAVARRO-RUIZ, BERTA VILLAGORDO-PEÑALVER, ALICIA MARTÍNEZ-HORTELANO, VICENTE FRANCISCO GIL-GUILLÉN ..... 123

**Validación psicométrica del POSIT para el cribado del consumo de riesgo de alcohol y otras drogas entre adolescentes**  
*Psychometric validation of the POSIT for screening alcohol and other drugs risk consumption among adolescents*  
 MANUEL ARAUJO, SANDRA GOLPE, TERESA BRAÑA, JESÚS VARELA, ANTONIO RIAL ..... 130

**revisión / review**

**Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática**  
*Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review*  
 C. CASAJUANA KÖGEL, H. LÓPEZ-PELAYO, M. M. BALCELLS-OLIVERO, J. COLOM, A. GUAL ..... 140

**cartas al editor / letters to the editor**

**Impacto del consumo episódico excesivo de alcohol en la adolescencia. ¿Lo estamos haciendo bien?**  
*Impact of Binge Drinking (BD) in Adolescence. Are we doing it right?*  
 ANA MAGDALENA VARGAS-MARTÍNEZ, MARTA TRAPERO-BERTRAN, EUGENIA GIL-GARCÍA, MARTA LIMA-SERRANO ..... 152

**“Carga de diazepam”: ¿puede una estrategia para prevenir abstinencia al alcohol usarse con éxito para tratar la dependencia a benzodiacepinas?**  
*“Diazepam loading”: ¿Can a strategy for preventing alcohol withdrawal be used to treat benzodiazepine use disorder?*  
 CLARA OLIVERAS, ADRIANA FORTEA, LAURA ESPINOSA, PABLO BARRIO, ANNA LLIGOÑA, MERCÈ BALCELLS-OLIVERO ..... 155

**Chemsex: ¿estamos preparados?**  
*Chemsex: are we prepared?*  
 DAVID REDONDO DOMÍNGUEZ, LUIS PICAZO, MARÍA LUISA DOCAVO BARRENECHEA-MOXO, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO ..... 158

## boletín de suscripción:

### ■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos .....

NIF ..... Profesión .....

Dirección ..... Nº ..... Piso .....

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

E-mail .....

### ■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2018

<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

## Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos

### *Overdose epidemic linked to the prescription of opioid analgesics in the United States*

DR. JOSEP GUARDIA SERECIGNI\*.

\* Vicepresidente de Socidrogalcohol. Doctor en medicina. Consultor senior de psiquiatría, Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona, España.

**H**asta los años 80 los médicos eran más prudentes respecto a la prescripción de opioides para el tratamiento del dolor, en pacientes que no fueran terminales, dado que conocían su riesgo adictivo.

Sin embargo, una campaña de sensibilización a los médicos de Estados Unidos, con difusión de evidencias de baja calidad sobre la supuesta eficacia y seguridad de los analgésicos opioides, para el tratamiento del dolor, generó un efecto de prescripción indiscriminada e incluso de mayor demanda de analgésicos opioides por parte de los pacientes.

Una carta de un solo párrafo de Porter y Jick publicada en el *New England Journal of Medicine* en 1980, refirió que de 39.946 pacientes hospitalizados, 11.882 recibieron la prescripción de un opioide. Que sólo cuatro de ellos desarrollaron adicción y sólo en uno de ellos la adicción fue considerada como grave. La carta acababa diciendo que el desarrollo de adicción es poco frecuente en los pacientes que no tienen antecedentes de adicción.

Esta carta ha sido citada 608 veces durante años, el 72,2% de las citas la consideraron como evidencia de que la adicción a opioides es poco frecuente y el 80,8% no mencionaron que la muestra era de pacientes hospitalizados. El mensaje que el riesgo de adicción a los analgésicos opioides era pequeño tuvo una gran difusión y puede haber contribuido a la epidemia de analgésicos opioides en Norteamérica. (Brauser, 2017; Leung, Macdonald, Stanbrook, Dhalla y Jauurlink, 2017).

Una mayor disponibilidad de opioides entre la población generó una gran expansión de su consumo, con un rápido incremento de las tasas de abuso, adicción y sobredosis. Cuando intentaron medidas de contención de la epidemia algunas personas pasaron a tomar opioides ilegales como heroína o fentanilo y sus derivados. El incremento de muertes por sobredosis ha movilizó al gobierno de los Estados Unidos para reducir su prescripción y aumentar la oferta de tratamiento a las personas que han desarrollado adicción y sobredosis (CDC, 2016; Madras, 2017).

Durante las dos últimas décadas, las ventas de opioides por prescripción se han incrementado en un 300% y más del 50% han sido prescritas para tratamiento del dolor crónico no canceroso. Casi la mitad de personas que se han incorporado a tratamiento, por adicción a opioides, han referido que su primer contacto fue por prescripción médica para tratamiento del dolor y el 80% de los que presentan adicción a la heroína pasaron por una etapa previa de abuso de analgésicos opioides (Madras, 2017).

Se calcula que un 30% de estadounidenses sufren algún tipo de dolor, la mitad de ellos diariamente y en una tercera parte el dolor se considera como grave, siendo la lumbalgia y la osteoartritis las formas más frecuentes de dolor crónico. El 20% reciben una prescripción de analgésicos opioides, sin embargo, sólo producen una reducción de 8-12 puntos sobre 100 en las lumbalgias y la tasa de abandonos de tratamiento, debido a falta de eficacia o efectos adversos, llega al 50%. Los autores señalan que probable-

---

*Recibido: Enero 2017; Aceptado: Enero 2018.*

#### Enviar correspondencia a:

Dr. Josep Guardia Serecigni. Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. C/ San Antonio María Claret 167, 08025 - Barcelona. E-mail: jguardia@santpau.cat.

mente se están prescribiendo con excesiva frecuencia o duración, para el dolor agudo, y que su eficacia a largo plazo, para el dolor crónico, es limitada (Lin y Vega, 2016).

Entre 1999 y 2014 se ha cuadruplicado el número de muertes por sobredosis en Estados Unidos. El 61% de ellas están relacionadas con opioides y el rápido incremento de dichas muertes -en 2014 y 2015- está relacionado con opioides sintéticos como fentanilo en el 72,2% de los casos y con heroína en el 20,6% (Rudd, Seth, David y Scholl, 2016; NIDA, 2017).

El Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos afirma que un 20% de las personas que reciben una prescripción inicial para 10 días, de analgésicos opioides, seguirá tomando dichos fármacos más allá de un año, lo cual sugiere su capacidad adictiva. Y además reconocen que el consumo simultáneo de analgésicos opioides y benzodiazepinas (BZD) cuadruplica el riesgo de muerte por sobredosis, en comparación con el consumo de opioides sin BZD (CDC, 2016).

## 1. La Adicción a Opioides

El dilema de los analgésicos opioides es que son medicamentos imprescindibles para aliviar determinados tipos de dolor, pero al mismo tiempo pueden llegar a causar un gran sufrimiento a las personas que desarrollan adicción y/o sobredosis.

La estimulación suprafisiológica repetida del sistema dopaminérgico, producida por el consumo continuado de opioides, puede inducir cambios en la plasticidad del cerebro (a nivel del sistema glutamatérgico en los circuitos que enlazan la corteza prefrontal con el estriado), lo cual resulta en una disminución del control inhibitorio sobre la conducta de búsqueda y consumo de sustancias, que puede llegar a ser compulsiva (Kalivas y Volkow, 2005) y que conocemos como adicción.

Los opioides tienen además un doble efecto reforzador, positivo y negativo. El positivo es debido al efecto euforizante y de recompensa cerebral. El negativo es consecuencia de su efecto de alivio del dolor, no sólo corporal sino también el de tipo emocional o psíquico, causado por acontecimientos estresantes o traumáticos. Por este motivo, las personas que sufren un trastorno mental obtienen un efecto reforzador negativo más poderoso y ello les convierte en más vulnerables hacia la adicción a opioides (Guardia, Surkov y Cardús, 2010).

El riesgo de adicción aumenta también cuando se utilizan de manera diferente a la prescripción hecha por el médico, ya sea a dosis más elevadas o bien usando una vía de administración más directa que la vía oral, o también cuando se consumen asociados a otros fármacos o al alcohol, dado que se producen peligrosas sinergias, con elevado riesgo de sobredosis, al asociar unos a otros (NIDA, 2012).

## 2. Epidemiología de consumo de analgésicos opioides

Estados Unidos ha sufrido una epidemia de sobredosis de opioides. Cada día mueren 91 personas por sobredosis en este país, bien sea por analgésicos opioides prescritos o bien por opioides ilegales. En 2016 se han producido más de 64.000 muertes por sobredosis, que incluyen más de 15.000 por heroína y más de 20.000 por opioides sintéticos. El aumento de muertes por sobredosis que se ha producido en la última década, se ha acelerado en los últimos años y parece que puede repercutir incluso en una reducción de la expectativa de vida de la población de Estados Unidos (NIDA, 2017).

Este abuso de opioides supone un coste de 20 billones de dólares al año debido a gastos de los servicios de urgencias y cuidados hospitalarios. Todo ello a pesar de que no existe evidencia científica de que dichos fármacos sean eficaces para el tratamiento del dolor crónico y que pueden producir además graves consecuencias negativas, como adicción, sobredosis, caídas y lesiones por accidentes (Case y Deaton, 2015).

Cada vez con mayor frecuencia la heroína se vende adulterada con fentanilo o sus derivados, en el mercado negro, sin que el comprador lo sepa. El riesgo de muerte por sobredosis es por tanto mucho mayor, ya que fentanilo y sus derivados pueden paralizar bruscamente los centros respiratorios del cerebro (EMCDDA, 2017).

**Fentanilo** es un opioide sintético que tiene 50 a 100 veces mayor potencia que la morfina. Los derivados del fentanilo, como acetilfentanilo, fluranilfentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, carfentanilo, 3-metilfentanilo, acrilfentanilo, butirilfentanilo, parafluororfentanilo y otros, pueden llegar a tener una potencia cien veces mayor que el propio fentanilo. Concretamente carfentanilo es 10.000 veces más potente que morfina y se utiliza para producir inmovilización y capturar o anestesiar grandes animales (O'Donnell, Halpin, Mattson, Goldberger y Gladen, 2017).

En las muertes por sobredosis pueden aparecer restos de varios derivados del fentanilo en una misma persona. En los estados orientales de Estados Unidos, la mitad de muertos por sobredosis de opioides dieron positivo para fentanilo y casi la mitad de sobredosis por fentanilo o derivados no dieron positivo para otros opioides ilegales, lo cual sugiere que fentanilo y derivados podrían estar emergiendo como drogas ilícitas por ellas mismas. Dado que son muy potentes y de efecto muy rápido, la pérdida de conciencia y la muerte son casi instantáneas y requieren un tratamiento inmediato con dosis elevadas o repetidas de naloxona. Además, en una de cada cinco muertes por fentanilo y derivados no había evidencia de inyección y, por tanto, habían sido administrados por otras vías. De hecho, circulan falsos comprimidos de analgésicos opioides que contienen fentanilo o derivados (O'Donnell et al., 2017).

El número de muertes por sobredosis de opioides de prescripción se ha cuadruplicado desde 1999 y desde 2007 supera el de muertes por sobredosis de heroína y cocaína juntas. Más del 77% de los adolescentes que han consumido heroína habían tomado previamente analgésicos opioides (vicodín, percocet u oxicontín), por tanto, estos fármacos podrían ser considerados como droga de entrada a la heroína, para los adolescentes de Estados Unidos. Los analgésicos opioides que con mayor frecuencia son objeto de abuso son hidrocodona (vicodina) -uno de cada 12- y oxicodona (oxycontín) -uno de cada 20- (NIDA, 2017).

En Europa se han detectado también muertes por sobredosis como consecuencia de la administración de potentes derivados del fentanilo en personas con antecedentes de consumo de heroína (Hikin, Smith, Ringland, Hudson y Morley, 2017), así como también un incremento de notificaciones de intoxicaciones no fatales por opioides sintéticos potentes como fentanilo y derivados (EMCDDA, 2017).

### 3. Sobredosis

Poco después de la administración de opioides se pueden presentar síntomas de somnolencia, desorientación, sedación, sudoración, miosis y un grave enlentecimiento de la respiración que puede llegar al paro respiratorio.

Cuando hablamos de sobredosis la gente piensa que deben ser de heroína y los medios de comunicación a veces refieren que son debidas a heroína de mala calidad o adulterada. Sin embargo, en Estados Unidos se producen actualmente más sobredosis por analgésicos opioides que por heroína. El riesgo de sobredosis es más elevado cuanto mayor es la pureza de la heroína y cuando va asociada a fentanilo o derivados, benzodiazepinas o alcohol.

Aunque el consumo aislado de benzodiazepinas no suele producir una depresión respiratoria clínicamente significativa, sí puede empeorar la depresión respiratoria causada por opioides y el riesgo de muerte por sobredosis aumenta sustancialmente cuando se prescriben benzodiazepinas a personas que ya toman analgésicos opioides (Horsfall y Sprague, 2016).

Jones y McAninch (2015) afirman que los fármacos de prescripción que con mayor frecuencia producen muertes por sobredosis son el consumo simultáneo de analgésicos opioides y benzodiazepinas (BZD). Según el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, la proporción de muertes por sobredosis de analgésicos opioides, asociados a benzodiazepinas, aumentó del 13% en 1999 al 31% en 2011. Entre 2006 y 2011, las muertes con implicación de BZD aumentaron un 14% al año, mientras que las relacionadas con analgésicos opioides (sin BZD) mantuvieron las mismas cifras (Paulozzi, Jones, Marck y Rudd, 2011; Chen, Hedegaard y Warner, 2014). Y la mitad de los pacientes que sufrieron una sobredosis habían recibido la prescripción de ambos fárma-

cos de un mismo prescriptor e incluso en un mismo día (Hwang, Kang, Kornegay, Staffa, Jones, y McAninch, 2016). Es decir que la co-prescripción de opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de sobredosis y también de muertes por sobredosis, con un mayor riesgo para las personas que padecen alguna patología respiratoria, cardiovascular, y personas ancianas o debilitadas.

En un reciente estudio efectuado con 13.089 personas que padecían dolor crónico no canceroso, el 42,3% habían recibido una prescripción de benzodiazepinas (BZD) en los 30 días previos a su fallecimiento (Olson, Wall, Wang, Crystal y Blanco, 2017). Otro estudio reciente ha detectado que en el 23,5% de los casos la prescripción de opioides y BZD fue simultánea, a pesar del efecto potenciador de las BZD sobre la depresión respiratoria inducida por opioides (Horsfall et al., 2017). Y la red de alerta de abuso de drogas (DAWN) de Estados Unidos ha confirmado también que el consumo simultáneo de opioides con benzodiazepinas o con alcohol aumenta el riesgo de sobredosis desde el 24% hasta el 55%, en comparación con el consumo aislado de benzodiazepinas (SAMHSA, 2014).

Las benzodiazepinas podrían aumentar el riesgo de sobredosis de opioides cuatro veces más que el consumo aislado de opioides (Park, Saitz, Ganoczy, Ilgen, y Bohnert, 2015) y podrían ser una de las causas de muerte en una de cada seis muertes relacionadas con opioides (Corkery, Schifano, Ghodse y Oyefeso, 2004). Finalmente, los riesgos de la co-prescripción de opioides y benzodiazepinas se confirman por el reciente incremento de la prevalencia de dicha co-prescripción (Hwang et al., 2016) y por un desproporcionado incremento de muertes por sobredosis de opioides asociados a benzodiazepinas (NIDA, 2017).

El Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos recomienda facilitar naloxona a los pacientes que toman analgésicos opioides asociados a benzodiazepinas, o bien si tienen antecedentes de abuso de alcohol o drogas, ya que son los que tienen una mayor riesgo de sobredosis (CDC, 2016).

Cuando una persona ha sufrido una primera sobredosis por opioides debería iniciar tratamiento especializado de su trastorno por consumo de opioides inmediatamente, ya que la adicción es una enfermedad que aumenta el riesgo de sobredosis y que, por tanto, es potencialmente mortal. El tratamiento especializado, tras una primera sobredosis, puede prevenir su futura muerte accidental. Sin embargo, no es probable que la persona consumidora de analgésicos opioides reciba el diagnóstico de trastorno por consumo de opioides y con frecuencia se siguen prescribiendo opioides, a pesar de que una persona haya sufrido una sobredosis (Madras, 2017).

En Europa la sobredosis es la principal causa de muerte entre los consumidores de drogas de alto riesgo. El 78% son hombres, con un aumento de los de más edad entre 2007 y 2015 y una disminución del grupo de los más jóve-

nes, lo cual refleja el envejecimiento de la población consumidora de opioides. En 2015 se produjeron 8441 muertes por sobredosis asociadas a alguna droga ilegal, lo cual representa un aumento del 6% con respecto a 2014. En España se ha producido también un incremento de muertes por sobredosis entre 2012 y 2015 (EMCDDA, 2017).

El sistema sanitario público español presenta algunas ventajas que podrían ayudar a prevenir una futura epidemia de analgésicos opioides y de sobredosis. La conexión informática de los servicios asistenciales de los hospitales con la atención primaria de salud y los centros de salud mental y de drogodependencias, permite el acceso a la historia clínica unificada, lo cual facilita la coordinación de los diversos médicos. La receta electrónica, a la cual tienen acceso todos los médicos del servicio público de salud, evita duplicidades y facilita la supervisión y el control de las pautas de prescripción de medicamentos. El registro informatizado sobre la prescripción de metadona es visible también para cualquier médico de la red de centros de drogodependencias. El acceso de las personas que presentan adicción a sustancias, a los centros de tratamiento de la red de drogodependencias, facilita el tratamiento especializado de su adicción. Finalmente, el acceso gratuito de toda la población, al sistema público de salud, ofrece un tratamiento simultáneo, no sólo de la adicción sino también de las comorbilidades médicas y psiquiátricas que pueda presentar la persona que sufre una adicción.

Sin embargo, puede haber una cierta banalización y desconocimiento con respecto a los riesgos de la co-prescripción y del policonsumo de medicamentos, que aumentan el riesgo de accidentes y sobredosis. Por ejemplo, en algunos hospitales se administra fácilmente morfina intravenosa "a demanda", cuando el paciente aqueja dolor intenso. Esta pauta de administración de opioides, que se puede mantener durante muchos días de hospitalización y a veces hasta que el paciente sale del hospital, conlleva un mayor riesgo de adicción, sobretodo para las personas que ya tienen antecedentes de otras conductas adictivas o bien una mayor vulnerabilidad hacia ellas.

Existe también un grave desconocimiento sobre la adicción, como una enfermedad común, que puede afectar a cualquier persona y que requiere un tratamiento especializado. Con frecuencia dicho tratamiento requiere fármacos específicos, pero algunos no son financiados por el sistema público de salud y otros presentan diversas dificultades para su prescripción o su adquisición, sobretodo cuando su adquisición resulta gravosa para el enfermo o cuando el medicamento tiene un elevado precio.

Otros factores de riesgo de sobredosis mortales, que acechan en nuestros medios y que podrían emerger en los próximos años, son la prescripción de opioides sintéticos de gran potencia -como fentanilo y derivados- y la co-prescripción de analgésicos opioides y benzodiazepinas. El consumo de benzodiazepinas es muy elevado en nuestros

medios. Afecta al 15,3% de las mujeres y 7,6% de los hombres, aumenta con la edad y llega a ser del 27% de las mujeres y 11,3% de los hombres, en la franja de edades entre los 55 y los 65 años (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013).

#### 4. Prevención

El tratamiento del dolor con analgésicos opioides a largo plazo conlleva el riesgo de que el paciente desarrolle tolerancia, con necesidad de aumentar las dosis, hiperalgesia y adicción. Su seguimiento y monitorización permite la detección de posibles señales de abuso o mal uso, cuando el paciente no sigue bien la prescripción establecida.

En 2015 el Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos ha iniciado una campaña para reducir la prescripción de analgésicos opioides y las muertes por sobredosis, mediante tres estrategias: (1) entrenamiento y formación de los médicos sobre tratamiento del dolor para reducir la prescripción de opioides, (2) facilitar el acceso a naloxona y (3) expandir la disponibilidad de tratamiento de la adicción con medicamentos opioides, que incluya también a los menores de edad (Dowell, Haegerich, y Chou, 2016).

Han desarrollado un programa electrónico para monitorizar las prescripciones de opioides y promover las prácticas de prescripción seguras. El CDC ha desarrollado un Guía para la prescripción de opioides con las siguientes recomendaciones: (1) limitar el inicio del abuso y adicción a los analgésicos opioides mediante la instrucción de los médicos, (2) expandir los tratamientos con medicamentos (basados en la evidencia) para las personas que han desarrollado adicción a opioides, (3) proteger a las personas que tienen adicción a opioides con un fácil acceso a la naloxona en caso de sobredosis y (4) coordinar las acciones de todos los profesionales que les atienden para optimizar la detección y la respuesta terapéutica de las personas que han sufrido alguna sobredosis (CDC, 2016).

Otras recomendaciones son la preferencia de los analgésicos corrientes para el tratamiento del dolor crónico, la restricción en la prescripción de analgésicos opioides a aquellos casos en los que los beneficios sobre el dolor y la funcionalidad sean superiores a los riesgos asociados, establecer objetivos de tratamiento con los pacientes y considerar previamente la posibilidad de retirarlos si los beneficios no superan a los riesgos, prescribir la dosis mínima eficaz, reevaluar cuidadosamente beneficios y riesgos si están pensando superar la dosis de 50 mg/día de morfina o equivalentes y evitar la prescripción y el consumo simultáneo de otros opioides o de benzodiazepinas, siempre que sea posible. También deberían introducir los datos de prescripción en un programa electrónico que advierta de posibles dosis o combinaciones de riesgo. Y para las personas que hayan desarrollado adicción a opioides, ofrecer y facilitar

el acceso a programas de tratamiento especializados y con medicamentos como buprenorfina o metadona (Dowell, et al., 2016).

La adicción a opioides es una enfermedad del cerebro que puede ser tratada eficazmente, aunque a veces se requieren varios episodios de tratamiento para que el paciente se recupere por completo. Su tratamiento requiere la administración de fármacos agonistas de los receptores opioides, como metadona o buprenorfina (NIDA, 2012).

Conviene sopesar también si los beneficios de los analgésicos opioides son sólo pequeños o moderados a corto plazo e inciertos a largo plazo, en comparación con sus potenciales graves efectos adversos. Por ejemplo, para el tratamiento de la cefalea o la fibromialgia, los beneficios esperables de los opioides probablemente no sobrepasan los riesgos potenciales, mientras que los analgésicos corrientes, asociados a antidepresivos y/o anticonvulsivantes, pueden ser incluso más eficaces y menos arriesgados. Ninguna evidencia demuestra que los analgésicos opioides tengan beneficio a largo plazo para el dolor y, sin embargo, muchas evidencias demuestran sus posibles consecuencias negativas, como adicción, sobredosis y lesiones por accidentes de tráfico, mientras que algunas evidencias sugieren ciertos beneficios de tratamientos no farmacológicos, que además son más inocuos (Dowell et al., 2016).

En el tratamiento del dolor agudo intenso, los opioides pueden ser necesarios para fracturas óseas, cólico nefrítico, infarto de miocardio y otros. Sin embargo, para dolores de menor intensidad como lumbalgia, cefalea, fibromialgia o dolor dentario, los analgésicos corrientes, el reposo y la fisioterapia pueden ser incluso más eficaces que los opiáceos (Lligoña, López, Henche, Guardia, Tuca, et al., 2017).

En el dolor crónico no deberían ser considerados como tratamiento de rutina o de primera línea, con la excepción del cáncer activo, cuidados paliativos o enfermos terminales. Conviene evitar la prescripción indiscriminada de analgésicos opioides siempre que sea posible y como primera opción es preferible utilizar analgésicos corrientes, que pueden ser asociados a fármacos coadyuvantes como anticomiciales y antidepresivos (Guardia Serecigni, 2017).

Se ha recomendado también advertir a los pacientes sobre los efectos adversos de los opioides, como estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, somnolencia, confusión, tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia, cuando se interrumpe su administración. Y también sobre su interferencia en la capacidad para conducir con seguridad, sobretudo al inicio del tratamiento, cuando se produce un aumento de dosis o cuando se toman a la vez otros depresores como ansiolíticos, hipnóticos o bebidas alcohólicas (CDC, 2016).

Dado que Estados Unidos está padeciendo una epidemia de sobredosis, debido a una etapa de prescripción indiscriminada de fármacos analgésicos opioides y dado que

todavía estamos a tiempo de prevenir una epidemia parecida en nuestro país, consideramos apropiada la divulgación de esta información, no sólo a los profesionales de la medicina sino también a toda la población, ya que entre todos podemos contribuir a evitarlo.

## Conflicto de Intereses

El autor ha recibido una ayuda económica del Laboratorio Lundbeck, para efectuar un estudio sobre la reducción del consumo de alcohol con nalmefeno, que no tiene ninguna relación con este Editorial.

## Referencias

- Case, A. y Deaton, A. (2015). Rising morbidity and mortality in midlife among White non-Hispanic Americans in the 21st Century. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 15078-15083. doi: 10.1073/pnas.1518393112
- Brauser, D. (2017). NEJM Letter the Genesis of the Opioid Crisis? *Medscape*, Jun 06. Recuperado de [https://www.medscape.com/viewarticle/881215\\_print](https://www.medscape.com/viewarticle/881215_print).
- CDC (2016). *CDC guidelines for prescribing opioids for chronic pain*. Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado de <http://www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/resources.html>.
- Chen, L., Hedegaard, H. y Warner, M. (2014). Drug-poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999–2011. *NCHS Data Brief*, no. 166. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- Corkery, J. M., Schifano, F., Ghodse, A. H. y Oyefeso, A. (2004). The effects of methadone and its role in fatalities. *Human Psychopharmacology*, 19, 565-576. doi:10-1002/hup.630.
- Dowell, D., Haegerich, T. M. y Chou, R. (2016). CDC Guidelines for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *Journal of American Medical Association*, 315, 1624-1645. doi:10.1001/jama.2016.1464.
- EMCDDA (2017). *Informe Europeo sobre Drogas. Tendencias y novedades*. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Oficina de publicaciones de la Unión Europea.
- Guardia, J., Surkov, S. y Cardús, M. (2010). Neurobiología de la adicción. En C. Pereiro Gómez (Ed.), *Manual de adicciones para médicos especialistas en formación* (pp. 37-130). Barcelona: Socidrogalcohol.
- Guardia, J. (2017). Introducción. En J. Guardia Serecigni, A. Henche Ruiz y A. Lligoña Garreta (Eds.), *Guía de consenso sobre el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios* (pp. 127-137). Valencia: Socidrogalcohol.
- Hikin, L., Smith, P. R., Ringland, E., Hudson, S. y Morley, S. R. (2017). Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: De-

- tection and quantitation a case series from early 2017. *Forensic Science International*, 282, 179-183. doi:10.1016/j.forsciint.2017.11.036.
- Horsfall, J. T. y Sprague, J. E. (2016). The pharmacology and toxicology of the 'Holy Trinity'. *Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology*, 120, 115-119. doi:10.1111/bcpt.12655.
- Hwang, C. S., Kang, E. M., Kornegay, C. J., Staffa, J. A., Jones, Ch. M. y McAninch, J. K. (2016). Trends in the concomitant prescribing of opioids and benzodiazepines, 2002-2014. *American Journal of Preventive Medicine*, 51, 151-160. doi:10.1016/j.amepre.2016.02.014.
- Jones, C. M. y McAninch, J. K. (2015). Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioids and benzodiazepines. *American Journal of Preventive Medicine*, 49, 493-501. doi:10.1016/j.amepre.2015.03.040.
- Kalivas, P. W. y Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-1413. doi:10.1176/appi.ajp.162.8.1403.
- Leung, P. T. M., Macdonald, E. M., Stanbrook, M. B., Dhalla, I. A. y Jauurlink, D. N. (2017). A 1980 Letter on the Risk of Opioid Addiction. *New England Journal of Medicine*, 376, 22. doi:10.1056/NEJMc1700150.
- Lin, K. W. y Vega, Ch. P. (2016). Navigating the opioid crisis: a primary care perspective. Department of Family Medicine. Georgetown University Medical Center. *Medscape*, Aug 02. Recuperado de <http://www.medscape.com/viewarticle/866579>.
- Lligoña, A., López, A., Henche, A. I., Guardia, J., Tuca, A., Sánchez, C.,... Pascual, P. (2017). Recomendaciones para un uso racional y seguro de los analgésicos opioides. En J. Guardia Serecigni, A. Henche Ruiz y A. Lligoña Garreta (Eds.), *Guía de consenso sobre el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios* (pp. 127-137). Valencia: Socidrogalcohol.
- Madras, B. (2017). The surge of opioid abuse, addiction and overdoses. Responsibility and response of the US Health Care System. *Journal of American Medical Association Psychiatry*, 74, 441-442. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0163.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2013). *Estudio EDADES 2011-2012*. 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.
- NIDA. National Institute on Drug Abuse. (2012). *Cómo prevenir y reconocer el abuso de medicamentos de prescripción*. En *Español. Serie de Reportes de Investigación*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Institutos Nacionales de la Salud.
- NIDA. National Institute on Drug Abuse. (2017). *Overdose death rates. Revised September 2017*. Recuperado de <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
- O'Donnell, J. K., Halpin, J., Mattson, Ch. L., Goldberger, B. A. y Gladen, M. (2017). Deaths involving fentanyl analogs, and U-47700 – 10 States, July-December 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66, 1197-1202. doi:10.15585/mmwr.mm6643e1.
- Olfson, M., Wall, M., Wang, S., Crystal, S. y Blanco, C. (2017). Service use preceding opioid-related fatality. *American Journal of Psychiatry*. Avance de publicación on-line. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17070808.
- Park, T. W., Saitz, R., Ganoczy, D., Ilgen, M. A. y Bohnert, A. B. (2015). Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *British Medical Journal*, 350, h2698. doi:10.1136/bmj.h2698.
- Paulozzi, L. J., Jones, Ch. M., Marck, K. A. y Rudd, R. A. (2011). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers-United States, 1999-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60, 1487-1492.
- Rudd, R. A., Seth, P., David, F. y Scholl, L. (2016). Increases in drug and opioid involved overdose deaths – United States, 2010-2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65, 1445-1452. doi:10.15585/mmwr.mm650501e1.
- SAMHSA. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2014). *The DAWN Report: Benzodiazepines in Combination With Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk for More Serious ED Visit Outcomes* (pp. 1-6). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Behavioral Health Statistics and Quality.

# Terapia de rehabilitación cognitiva en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y trastorno neurocognitivo. Estudio piloto

## *Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A Pilot Study*

CINDY FRÍAS-TORRES\*, JOSÉ MORENO-ESPAÑA\*, LLUISA ORTEGA\*, PABLO BARRIO\*, ANTONI GUAL\*, LÍDIA TEIXIDOR\*.

\* Unidad de Conductas Adictivas, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España.

### Resumen

El deterioro cognitivo es común en los pacientes alcohólicos. Éste se manifiesta por alteraciones en la memoria anterógrada y retrógrada, el procesamiento visual-espacial, y en las habilidades cognitivas y la atención, siendo algunas reversibles. Las terapias de rehabilitación cognitiva podrían mejorar el rendimiento de los pacientes, siendo una alternativa terapéutica de interés. El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la implementación, viabilidad y efectividad de la terapia de rehabilitación cognitiva en pacientes con dependencia al alcohol y deterioro cognitivo asociado. Se trata de un estudio piloto con 16 pacientes (63% hombres, edad media de 59 años) seguidos en la Unidad de Conductas Adictivas de un hospital de tercer nivel. Siendo la abstinencia un requisito para la inclusión, durante 6 meses una enfermera realizó sesiones semanales de una hora (24 sesiones), realizándose ejercicios de psico-estimulación para la mejora del rendimiento cognitivo, funcional y social. Se evaluó a los pacientes al inicio, al final y pasados 6 meses, mediante las escalas MMSE (test Mini-mental de Lobo) y T@M (test de Alteración de Memoria). Sus puntuaciones medias respectivas fueron 26.4 (DE 3,16), 29 (DE 1,67) y 27 (DE 3,1) para MMSE y 38,7 (DE 6,81), 45,7 (DE 5,6) y 41,1 (DE 7,86) para T@M. Los datos se analizaron mediante la prueba de Friedman y se compararon los distintos periodos temporales mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, siendo la mayoría de comparaciones significativas ( $p < 0,05$ ). La asistencia y la satisfacción fueron elevadas. Así pues, la terapia fue viable, ampliamente aceptada y mostró ser efectiva.

*Palabras clave:* Dependencia de alcohol; Deterioro cognitivo; Rehabilitación cognitiva; Daño cerebral asociado al alcohol.

### Abstract

Many alcohol-dependent patients suffer from cognitive impairment of variable severity, manifested by alterations in retrograde and anterograde memory, visuospatial processing, cognitive abilities and attention, some of which are reversible. In this context, cognitive remediation therapies could significantly improve patients' performance; therefore, these are considered a valuable alternative. The aim of this study was to implement cognitive remediation therapy in patients with alcohol dependence and cognitive impairment and evaluate its viability and effectiveness. The participants were sixteen abstinent, alcohol-dependent patients (mean age of 59 years, 63% males) from the Addictive Behaviours Unit of a tertiary hospital. Over 6 months, a nurse led 1-hour weekly sessions (24 sessions in total) during which exercises for improving functional, social and cognitive performance were completed. Patients were assessed at baseline, at the end of the study and 6 months later, using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Memory Alteration Test (M@T). Their respective scores were 26.4 (SD 3.16), 29 (SD 1.67) and 27 (SD 3.1) for the MMSE and 38.7 (SD 6.81), 45.7 (SD 5.6) and 41.1 (SD 7.86) for the M@T. Changes were assessed with both Friedman and Wilcoxon signed-rank tests, with mostly statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). Assistance and satisfaction were high. Therefore, the therapy was viable, widely accepted and effective.

*Key words:* Alcohol dependence; Cognitive impairment; Cognitive remediation; Alcohol-related brain damage.

*Recibido: Diciembre 2015; Aceptado: Enero 2016.*

#### Enviar correspondencia a:

Lidia Teixidor, c/ Rosselló 161 bajos, tel: 932275400, fax 932271750. Mail: lteixido@clinic.ub.es.

**E**L DSM-V (*American Psychiatry Association, 2013*) define el trastorno por consumo de alcohol como una condición relacionada con la ingesta habitual de alcohol en cantidades excesivas o durante un periodo prolongado de la vida, asociado a la aparición de síntomas comportamentales y físicos, entre los que se encuentran la tolerancia, síntomas de abstinencia, el descontrol del consumo, así como la aparición de problemas de salud, familiares y sociales (*American psychiatry association, 2013; Schuckit 2009*). La Unión Europea, zona de producción y consumo de alcohol fuertemente arraigado, es una de las regiones del mundo con mayor consumo per cápita (alrededor de 23 millones de adultos/año tienen dependencia a esta sustancia) (*Hernández, 2008*). En España, el consumo se mantiene estable desde los años ochenta, aunque se ha incrementado la proporción de bebedoras.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la asociación del trastorno a un deterioro físico y psíquico, que conlleva un importante aumento de mortalidad y morbilidad (*Varela-Rey, Woodhoo, Martínez-Chantar, Mato, y Lu, 2013*), entre las que destacan las enfermedades neurológicas, cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas.

El trastorno por consumo de alcohol también tiene un impacto socio-económico, especialmente generando baja productividad y gastos sanitarios. A su vez, el trastorno tiene una fuerte correlación con situaciones sexuales de riesgo, lesiones, suicidios, homicidios y accidentes automovilísticos, cuyos costes son difícilmente evaluables (*Miller et al., 2008; Surkan, Fielding-Miller, y Melchior, 2012; Varela-Rey et al., 2013*).

El daño cerebral relacionado con el alcohol (DCRA) es actualmente motivo de especial atención (*Soler-González, Balcells-Oliveró, y Gual-Solé, 2014*). Destacan las alteraciones conductuales, los déficits cognitivos, la amnesia y los cambios degenerativos en el cerebelo. A través de estudios de neuroimagen, se ha relacionado el consumo excesivo de alcohol con la aparición de cambios tanto estructurales (p.e. pérdida de volumen del tejido cerebral y cerebeloso) como funcionales (p.e. disfunciones del lóbulo frontal y temporal y de sus conexiones) (*Glass et al., 2009; Yeh, Gazdzinski, Durazzo, Sjöstrand, y Meyerhoff, 2007*). Estos cambios se han relacionado con alteraciones en la memoria episódica, la atención, el procesamiento visual-espacial, emocional y en la toma de decisiones (*Pedrero-Perez, Rojo-Mota, Ruiz-Sanchez de Leon, Llanero-Luque, y Puerta-García, 2011*). En base a ello, el paciente con un trastorno por consumo de alcohol puede desarrollar un Trastorno Neuro-Cognitivo (TNC) caracterizado por déficits que persistirán más allá de la duración habitual de la abstinencia aguda y que serán más probables en pacientes de edad avanzada (*Gongyatana et al., 2014*). Se estima que entre el 50-70% de las personas con una dependencia de alcohol presenta algún grado de deterioro cognitivo (*Glass*

et al., 2009; *Miller et al., 2008*). El DSM V emplea las categorías de “Trastorno neurocognitivo menor (TNM) y mayor asociado al consumo de sustancias”.

El TNC menor, la forma más frecuente, supone una dificultad para realizar algunas tareas cotidianas en las cuales se requiera mantener la atención y seguir instrucciones. El mantenimiento del consumo, con aparición de daños cerebrales secundarios, asociado a una menor plasticidad neuronal y otros cambios relacionados con la edad, podrían generar dificultad al paciente para aprender e implementar información nueva (*Pedrero-Perez et al., 2011*). Estos cambios se relacionan con un mal cumplimiento de normas y pautas, con menos adherencia a tratamientos, recaídas tempranas y pocas habilidades para rehusar el consumo (*Bates, Buckman, y Nguyen, 2013; Pedrero-Perez et al., 2011*).

Debido a su estrecha relación con la abstinencia y el éxito de los tratamientos para la dependencia alcohólica, las funciones ejecutivas y la memoria han sido las dos áreas cognitivas más estudiadas en el campo del alcohol. La memoria de trabajo y la capacidad de inhibición de respuesta (ambas basadas en circuitos frontales) son altamente vulnerables al consumo de alcohol (*Lawrence, Luty, Bogdan, Sahakian, y Clark, 2009*). Otras habilidades como la formación de conceptos, la capacidad de abstracción y la resolución de problemas se ven también frecuentemente afectadas (*Rupp et al., 2006*). No obstante la existencia de determinados patrones de afectación, es imprescindible señalar la importante heterogeneidad existente entre pacientes, debido tanto a limitaciones metodológicas en los estudios publicados como a los múltiples factores determinantes que subyacen a las capacidades cognitivas de los individuos, como la edad, el sexo, el nivel cultural o las influencias genéticas (*Bates, Bowden, y Barry, 2002*).

Décadas de investigación y experiencia clínica han centrado el tratamiento actual del trastorno por consumo de alcohol en ayudar a los pacientes a disminuir o frenar el consumo, mediante el uso de medicamentos, terapias conductuales, terapias breves y de aprendizaje social (*Huebner y Kantor, 2010*). Los estudios en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y TNC menor muestran que este último puede interferir en la eficacia de los tratamientos. No obstante, las funciones cognitivas perdidas pueden recuperarse al menos en su mayor parte (*Rojo-Mota et al., 2009*). Para ello, la abstinencia sostenida es un elemento necesario, pero podría no ser suficiente.

En este sentido adquiere cada vez más importancia la terapia de rehabilitación funcional y cognitiva. La mayor parte de los programas hasta la fecha se han dirigido a la mejora de las funciones ejecutivas, de memoria y otras habilidades cognitivas (*Alfonso, Caracuel, Delgado-Pastor, y Verdejo-García, 2011; Bickel, Yi, Landes, Hill, y Baxter, 2011; Houben, Wiers, y Jansen, 2011; Levine et al., 2011*), con intención de evaluar su efecto tanto sobre la capaci-

dad cognitiva per se como sobre los resultados en cuanto a variables relacionadas con el consumo de alcohol. Recientemente también se han postulado modelos de rehabilitación basados en la modificación de procesos automáticos e implícitos (Wiers, Eberl, Rinck, Becker, y Lindenmeyer, 2011). Otros programas alternativos incluyen la utilización de biofeedback de frecuencia cardíaca (Bates y Buckam, 2013), entrenamiento físico de tipo aeróbico (Brown et al., 2014) o mindfulness (Chiesa, Calati, y Serretti, 2011).

A pesar de no ser un concepto nuevo, la mayoría de los estudios al respecto son ya relativamente antiguos (Allen, Goldstein, y Seaton, 1997; Goldman, 1990), y a pesar de que algunos estudios recientes (Rupp, Kemmler, Kurz, Hinterhuber, y Fleischhacker, 2012) aportan resultados prometedores, existe una notable controversia sobre la verdadera eficacia de dichos programas, así como sobre cuál debería ser su estructura y organización (Bernardin, Maheut-Bosser, y Paille, 2014). Sumándose a dicha controversia, existe todavía una importante imprecisión sobre cuáles serían realmente los mecanismos implicados en las mejoras observadas en dichos programas de rehabilitación, con distintos estudios sugiriendo mecanismos distintos (Houben, Havermans, Nederkoorn, y Jansen, 2012; Houben y Wiers, 2009). También deben mencionarse las críticas metodológicas y de validez externa que han recibido los programas de rehabilitación cognitiva en el campo del alcoholismo (Houben et al., 2011; Houben y Wiers, 2009). En su conjunto, todo ello sugiere que la evidencia al respecto dista de ser concluyente y que más estudios son necesarios.

Respecto a los profesionales sanitarios encargados de dichos programas, cabe mencionar una amplia diversidad, pero especial atención merece el personal de enfermería, siendo pieza clave, tanto en la detección como en el tratamiento de la dependencia del alcohol. Los cuidados de enfermería se hacen combinando intervenciones psicosociales, donde la enfermera de salud mental tiene un papel de liderazgo por su contacto más directo y frecuente con los pacientes (Ryan y Rothwell, 2010). Al proporcionar orientación, la enfermera aprovecha el vínculo terapéutico para aumentar la motivación y el interés por la terapia de rehabilitación.

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la implementación de una terapia de rehabilitación en el marco del trabajo de enfermería, en pacientes con dependencia al alcohol y deterioro cognitivo asociado, para evaluar la viabilidad de la terapia y su efectividad.

## Material y métodos

Estudio piloto de implementación y aceptabilidad, así como preliminar de eficacia, de un programa de rehabilitación cognitiva para pacientes con dependencia de alcohol y TNC leve. Diseño longitudinal prospectivo, no controlado. Se incluyó un total de 24 pacientes con depen-

dencia del alcohol que acudían para recibir tratamiento en las consultas externas de una unidad de conductas adictivas, que presentaron un deterioro cognitivo significativo (ver criterios de inclusión) y aceptaron participar tras consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: paciente en seguimiento ambulatorio, trastorno por uso de alcohol (DSM-V) con al menos 6 meses de abstinencia previa, TNC significativo: T@M menor a 43 y MMSE menor a 28.

Los criterios de exclusión fueron: TNC grave o cualquier otra condición (a juicio clínico) que impida la correcta participación o asimilación de la terapia cognitiva.

Durante 6 meses, la enfermera de la Unidad llevó a cabo un total de 24 sesiones semanales de 1 hora. El grupo estaba formado por 8-9 pacientes siendo siempre las sesiones colectivas y participando en cada una de ellas el grupo en su totalidad. Se utilizaron materiales y ejercicios de psico-estimulación para la mejora del rendimiento cognitivo, funcional y social. Se alternó lenguaje escrito (láminas) y oral (recordar nombres participantes, trabajos anteriores, etc). Se realizaron en un aula específica para el trabajo en grupo y los pacientes ocuparon el mismo sitio para facilitar la retención de los nombres de cada uno de ellos. Los contenidos de los materiales utilizados, se intentaron adaptar a todos los pacientes, independientemente de su nivel socio-cultural.

Las áreas trabajadas fueron:

1. Atención: se trabajó mediante ejercicios de reconocimiento visual-espacial, sopas de letras y diferencias entre imágenes.
2. Memoria: Se trabajaron los diferentes tipos de memoria:
  - a. Memoria Semántica: Al implicar información conceptual, haciendo referencia a aspectos relacionados con el significado de la información, en el grupo se trabajó mediante ejercicios de conocimientos generales que no implicaban el recuerdo de sucesos concretos, por ejemplo el recuerdo de festividades y celebraciones.
  - b. Memoria Episódica: Se trabajó a partir de la información que permite fechar temporalmente y localizar espacialmente la información respecto al propio sujeto y a otros sucesos, especificando dónde y cuándo se presentó una información respecto a la biografía personal. Se abordó mediante preguntas relacionados con sucesos de cada paciente: ¿Qué hiciste ayer? ¿Qué has desayunado? ¿De qué color era la camisa que llevabas ayer?, etc.
  - c. Memoria Autobiográfica: El recuerdo sucesos vividos en primera persona en cada paciente se trabajó a partir de la evocación de determinados episodios de su vida a partir de fotografías u objetos personales y familiares.
  - d. Memoria Inmediata: El recuerdo y/o reconocimiento de informaciones recibidas se trabajó a partir de

la repetición de listas de palabras y la descripción de imágenes previamente presentadas.

### 3. Lenguaje:

- a. Lenguaje Automático: A partir de tareas de producción verbal automática mediante ejercicios de evocación de los meses del año, series numéricas y el recuerdo de la expresión de refranes o dichos populares en los que se les presentó el inicio del dicho popular y el paciente tenía que finalizar la sentencia y luego tratar de explicar su significado.
  - b. Evocación: Para valorar y trabajar aspectos de fluencia verbal, en los que la persona debía decir elementos de una categoría (decir colores, animales, prendas de vestir, ciudades).
  - c. Lenguaje Espontáneo: Mediante ejercicios de descripción de imágenes, láminas, situaciones y hechos.
  - d. Denominación: Se trabajó el contenido de vocablos y palabras a partir de ejercicios de denominación de objetos, partes de objetos.
4. Lecto-Escritura: Se realizaron ejercicio de lectura y de escritura a partir de la lectura de artículos de prensa, libros y la redacción de pequeños textos.
5. Funciones Ejecutivas: se trabajaron mediante ejercicios de semejanzas y diferencias, series lógicas y ejercicios de procesamiento numérico. A pesar de que los objetivos diana son la atención y la memoria, se alternaron otros campos como lenguaje y funciones ejecutivas para mantener la adherencia y retención durante la hora de la duración de la sesión.

Se realizaron tres evaluaciones: basal, al terminar las sesiones (6 meses) y a los 12 meses. En la primera evaluación se obtuvieron los datos sociodemográficos, antecedentes médicos y psiquiátricos, y el nivel de deterioro cognitivo a través de las escalas MMSE (test de Lobo-Mini-mental) y T@M (test de Alteración de Memoria). Estos dos últimos también se evaluaron a los 6 y 12 meses, así como el grado de asistencia a la terapia y de satisfacción de los pacientes (Anexo 1).

### Instrumentos

No existe validación específica para pruebas de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con un trastorno por uso de alcohol. En la mayoría de estudios publicados, así como en la práctica clínica, se emplean aquellas pruebas de las que existe mayor experiencia en otros ámbitos (como las demencias). En nuestro caso se emplearon el MMSE y el T@M.

TEST MMSE: El test de Lobo-Mini-mental es un test de cribado de demencias, útil también en el seguimiento evolutivo de las mismas. Se utiliza sobre todo para detectar y evaluar la progresión del Trastorno Cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas como la de tipo Alzheimer (Crum, Anthony, Bassett y Folstein, 1993). Consta de cinco apartados: Orientación, atención, concentración y cálculo, memoria y lenguaje.

Esta sencilla escala estructurada, no requiere más de 5-10 minutos para su administración. La puntuación total máxima es de 30 puntos. Se considera que hay deterioro cognitivo si la puntuación es  $< 23$  puntos si es un paciente geriátrico y  $< 27$  en población general (Crum et al., 1993).

ESCALA T@M: El Test de Alteración de Memoria (T@M) es un test cognitivo de cribado, con una alta sensibilidad y especificidad para el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y para la enfermedad de Alzheimer leve, entre la población general. Es breve, y fácil de administrar y puntuar. Evalúa varios subtipos de memoria constando de cinco apartados: memoria inmediata, memoria de orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre, memoria de evocación con pistas.

El tiempo medio de aplicación tanto en sujetos sanos como en pacientes con deterioro cognitivo leve oscila entre 5 y 10 minutos. Se suman las respuestas correctas (puntuación igual a 1). Se recomienda dar una puntuación global sobre los 50 puntos máximos de la prueba. Se clasifica un deterioro cognitivo significativo cuando la puntuación es  $< 43$  puntos (Rami, Molinuevo, Sanchez-Valle, Bosch, y Villar, 2007).

### Análisis de datos

Para recogida y el análisis de los datos se utilizaron hojas de cálculo de Microsoft Office Excel, mientras que para su análisis estadístico se usó el programa SPSS (V.19). Dado el tamaño muestral y la no normalidad de los datos, se empleó el test de Friedman como método no paramétrico para medidas repetidas para evaluar la significación global del estudio para ambas escalas. Posteriormente se realizaron análisis post-hoc según la prueba de rangos con signo de Wilcoxon comparando los resultados basales con los resultados al finalizar la terapia y con los 6 meses posteriores. El índice de confianza que se utilizó para el análisis de los datos fue del 95% para una  $p < 0,05$  con el fin de contrastar la hipótesis planteada.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran los datos sociodemográficos, antecedentes médicos y psiquiátricos de los pacientes que asistieron a terapia. En total participaron 24 pacientes, un 58,3% eran hombres y un 41,7% mujeres. La edad media fue de 62 años (mínimo 41, máximo 83). El 4,2% eran solteros, el 54,2% casados, un 33,3% divorciados y un 8,3% viudos. En relación al nivel educativo, el 54,2% tenía estudios básicos, y el resto de pacientes había cursado estudios medios o superiores. A nivel laboral, el 45,8% era pensionista, un 4,2% estaba en el paro aunque había trabajado con anterioridad, el 33,3% sin trabajo remunerado y el 16,6% con trabajo en la actualidad. A nivel socioeconómico, un 33,3% de los pacientes presentaban o habían

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la muestra.

Variable estudiada	Características de la muestra Media (DE) o porcentaje
Edad	61,83 (12,25)
Sexo (% mujeres)	41,7%
Estado civil	
soltero	4,2%
casado	54,4%
divorciado	33,3%
viudo	8,3%
Nivel de estudios	
primarios	54,2%
bachillerato	16,7%
formación profesional	16,7%
diplomatura	8,3%
licenciatura	4,2%
Estado laboral	
no trabaja	33,3%
trabajo no cualificado	8,3%
trabajo cualificado	8,3%
cobra el paro	4,2%
pensionista	45,8%
Nivel socioeconómico	
bajo	33,3%
medio	66,7%
Soporte sociofamiliar	
sólo	29,2%
pareja	41,7%
pareja e hijos	12,5%
hijos	12,5%
padres/hermanos	4,2%
trastorno psiquiátrico comórbido	66,7%
Tratamientos farmacológicos	
antipsicóticos	20,8%
benzodiazepinas	12,5%
antidepresivos	33,3%
interdictor	37,5%
Fumadores	41,7%

Nota. DE= desviación estándar.

presentado problemas. Respecto a la convivencia en el momento de la incorporación al grupo de terapia, el 29,2% de los pacientes vivían solos y el resto residía con su familia, fundamentalmente pareja o hijos.

La salud de los pacientes fue evaluada respecto a la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular (FDRC), enfermedades neurológicas destacables y diagnósticos psiquiátricos asociados al margen de la dependencia al alcohol. Entre los factores de riesgo cardiovascular, el 58,3% de los pacientes eran fumadores, y aproximadamente un tercio de la muestra presentaba dislipemia. Un porcentaje menor de pacientes presentaba diabetes mellitus u obesidad. Ningún paciente presentó trastornos neurológicos primarios. Respecto a antecedentes de enfermedades neurológicas, el 20,9% de la muestra presentaba algún diagnóstico; entre ellos, dos pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, uno con epilepsia y otro con Corea de Huntington. El diagnóstico de patología dual fue frecuente; un 66,7% de los pacientes estaba diag-

Tabla 2. Valores de las escalas MMSE y T@M al inicio, al final del tratamiento y a los 6 meses.

Escala	Basal Media (DE)	Final Media (DE)	A los 6 meses Media (DE)
MMSE	26,58 (2,7)	28,92 (1,4)	27,71 (2,8)
T@M	39,79 (6,4)	46,00 (4,8)	42,21 (7,5)

Nota. DE= desviación estándar. MMSE= minimal state examination. T@M= test de alteración de la memoria.

nosticado de otro trastorno mental, siendo la depresión el diagnóstico predominante (33,3%) seguido de trastorno de la personalidad (16,75), trastorno de ansiedad (12,5%) i trastorno bipolar (4,2%).

En la tabla 2 quedan recogidos los resultados de las escalas MMSE y T@M a lo largo del estudio. En el análisis global mediante el test de Friedman se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sucesivos valores de MMSE ( $X^2(2)=22,86$ ;  $p<0,001$ ) y de T@M ( $X^2(2)=36,02$ ;  $p<0,001$ ). Los análisis post-hoc mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon se aplicaron utilizando la corrección de bonferroni que estableció la significación estadística en  $p<0,0125$ . En el caso de la escala MMSE, las medianas y el rango intercuartílico para el valor basal, el valor al finalizar el tratamiento y el valor a los 6 meses fueron de 27 (de 25,25 hasta 28), 29 (de 28 a 30) y 28 (de 27 a 30). Las diferencias entre el valor basal y al finalizar el tratamiento fueron significativas ( $z=-4,05$ ;  $p<0,001$ ), mientras que las diferencias entre el valor basal y el valor a los 6 meses de finalizaod el tratamiento no lo fueron ( $z= -2,392$ ;  $p=0,017$ ). En el caso de la escala T@M, las medianas y el rango intercuartílico para el valor basal, el valor al finalizar el tratamiento y el valor a los 6 meses fueron de 40 (de 37 hasta 45,5), 47,5 (de 44 a 49) y 44,5 (de 40 a 48). Las diferencias entre el valor basal y al finalizar el tratamiento fueron significativas ( $z=-4,3$ ;  $p<0,001$ ), así como también las diferencias entre el valor basal y el valor a los 6 meses de finalizado el tratamiento ( $z= -2,6$ ;  $p=0,009$ ).

La falta de asistencia fue anecdótica, un 7%. Un 3% de los pacientes señaló estar satisfecho, y un 97% muy satisfechos con la terapia. Durante el seguimiento del estudio todos los pacientes permanecieron abstinentes, de acuerdo con los controles de orina habituales y los autoinformes de los pacientes y la familia.

## Discusión

Los resultados de este estudio piloto sugieren como la terapia de rehabilitación cognitiva, integrada en un tratamiento de la dependencia al alcohol, podría facilitar una mejoría de las funciones cognitivas de los pacientes con deterioro cognitivo asociado al alcohol de acuerdo a prue-

bas generales de cribado cognitivo como son el T@M y el MMSE. Los datos obtenidos a lo largo del estudio sugieren que la mejoría observada al finalizar la terapia tendería a perderse a los 6 meses de concluida la intervención.

Es importante remarcar el carácter piloto de este estudio, lo que implica la ausencia de un grupo control y un tamaño muestral reducido. Esto significa que las mejorías cognitivas observadas no pueden ser indudablemente atribuidas a los efectos directos de la terapia. Cualquier tipo de intervención que facilite la interacción social y propicie cierto esfuerzo cognitivo podría ocasionar mejorías en el estado cognitivo o anímico de los pacientes, hecho que podría haber actuado como una variable de confusión en nuestro análisis. Existen además otros efectos secundarios tales como una mayor vinculación al dispositivo o una mayor supervisión de los profesionales sanitarios hacia los pacientes. Debe señalarse también que parte de las mejoras evolutivas observadas podrían ser de tipo espontáneo, ya que es sabido que algunas funciones cognitivas mejoran espontáneamente durante los periodos prolongados de abstinencia. Aun así, pensamos que el hecho de que los pacientes permanecieran abstinentes 6 meses antes y 6 meses después de la intervención aumenta la validez de los resultados. De nuevo, al tratarse de un estudio piloto sin grupo control no se pueden extraer conclusiones sobre si la mejoría cognitiva observada contribuyó a mantener la abstinencia en los siguientes meses, un hecho constatado en otros estudios (Rupp et al., 2012). Mención especial merece también el uso de instrumentos como el T@M y el MMSE, los cuales carecen de una elevada especificidad y suelen emplearse como método de cribado. No obstante, son instrumentos ampliamente utilizados y validados en múltiples contextos, por lo que pueden considerarse una aproximación aceptable al estado cognitivo de los sujetos de estudio, y que han demostrado correlacionar parcialmente con baterías neuropsicológicas más amplias (Rami et al., 2009).

El hecho de que tanto el grado de asistencia como la satisfacción de los pacientes fuera elevado, sugiere que la intervención fue ampliamente aceptada. El que fuera realizada por la enfermera habitual de dichos pacientes podría ser una variable importante que ayudaría a explicar esta elevada satisfacción y aceptación. Esto podría tener implicaciones importantes de cara a estudios futuros, sugiriendo que la realización de la terapia de rehabilitación por parte de los profesionales habituales de los pacientes podría suponer una mejora en su implementación y por tanto facilitar o contribuir a obtener una mayor eficacia.

El estudio cuenta con importantes limitaciones derivadas de los criterios de selección de los pacientes asistentes a la terapia. Al basarse en la demanda tanto de los pacientes y familiares, como de los profesionales, ante la detección de síntomas de empeoramiento cognitivo, la muestra de pacientes ha resultado ser muy heterogénea, fundamen-

talmente respecto a aspectos de salud. En este sentido, la presencia de pacientes con y sin trastornos neurológicos, así como pacientes con patología dual podrían justificar la escasa homogeneidad de los resultados respecto a las escalas MMSE y T@M. Todo ello, dificulta obtener conclusiones de causalidad respecto a la posible etiología del deterioro cognitivo. Ciertamente es que todos los pacientes cumplían criterios de dependencia al alcohol; no obstante, es muy probable que en muchos casos el deterioro observado fuera de origen mixto. Otra limitación significativa es general y no específica del estudio: la ausencia de pruebas de evaluación neurocognitiva validadas específicamente en poblaciones con dependencia del alcohol, y que sean además demostradamente sensibles a los cambios a lo largo del tiempo. Esto ha sido destacado por múltiples autores y debería ser motivo de futuras investigaciones. Finalmente debido al diseño pragmático y exploratorio del estudio, no se pudo controlar el efecto aprendizaje de los pacientes que podría haberse dado como consecuencia de enfrentarse varias veces a la misma prueba durante 12 meses.

## Conclusiones

Este estudio piloto muestra como la terapia de rehabilitación cognitiva en paciente con deterioro cognitivo y trastorno por consumo de alcohol es viable y ampliamente aceptada por los pacientes. Las importantes limitaciones metodológicas del estudio impiden obtener conclusiones válidas respecto a la eficacia de la misma. Pese a ello los datos preliminares de carácter exploratorio sugieren que dicha intervención podría contribuir a la mejoría de las funciones cognitivas de dicha población. Es de vital importancia promover la investigación en este ámbito por su potencial impacto positivo en un problema de salud de enorme relevancia. Para ello convendría en primer lugar validar pruebas de cribado y evaluación neurocognitiva en pacientes con trastorno por uso de alcohol, que fuesen sensibles a la evolución temporal. Seguidamente, llevar a cabo estudios longitudinales prospectivos con grupos de comparación para distintos abordajes rehabilitadores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente trabajo.

## Bibliografía

Alfonso, J. P., Caracuel, A., Delgado-Pastor, L. C., y Verdejo-García, A. (2011). Combined Goal Management Training and Mindfulness meditation improve executive functions and decision-making performance in abstinent polysubstance abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 117, 78–81. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.12.025

- Allen, D. N., Goldstein, G., y Seaton, B. E. (1997). Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsychology Review*, 7, 21–39.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed). Washington, DC.
- Bates, M., y Buckam, J. (2013.). Integrating body and brain systems in addiction neuroscience. In P. Miller (Ed.), *Encyclopedia of Addictive Behaviors*. Elsevier.
- Bates, M. E., Bowden, S. C., y Barry, D. (2002). Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 193–212.
- Bates, M. E., Buckman, J. F., y Nguyen, T. T. (2013). A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychology Review*, 23, 27–47. doi:10.1007/s11065-013-9228-3
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., y Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 78. doi:10.3389/fpsy.2014.00078
- Bickel, W. K., Yi, R., Landes, R. D., Hill, P. F., y Baxter, C. (2011). Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. *Biological Psychiatry*, 69, 260–265. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.017
- Brown, R. A., Abrantes, A. M., Minami, H., Read, J. P., Marcus, B. H., Jakicic, J. M., ... Stuart, G. L. (2014). A preliminary, randomized trial of aerobic exercise for alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47, 1–9. doi:10.1016/j.jsat.2014.02.004
- Chiesa, A., Calati, R., y Serretti, A. (2011). Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clinical Psychology Review*, 31, 449–464. doi:10.1016/j.cpr.2010.11.003
- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., y Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, 269, 2386–2391.
- Glass, J. M., Buu, A., Adams, K. M., Nigg, J. T., Puttler, L. I., Jester, J. M., y Zucker, R. A. (2009). Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function. *Addiction*, 104, 38–48. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02415.x
- Goldman, M. S. (1990). Experience-dependent neuropsychological recovery and the treatment of chronic alcoholism. *Neuropsychology Review*, 1, 75–101.
- Gongvatana, A., Morgan, E. E., Iudicello, J. E., Letendre, S. L., Grant, I., y Woods, S. P. (2014). A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of Neurovirology*, 20, 505–513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z
- Houben, K., Havermans, R. C., Nederkoorn, C., y Jansen, A. (2012). Beer à no-go: learning to stop responding to alcohol cues reduces alcohol intake via reduced affective associations rather than increased response inhibition. *Addiction*, 107, 1280–1287. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03827.x
- Houben, K., y Wiers, R. W. (2009). Response inhibition moderates the relationship between implicit associations and drinking behavior. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 626–633. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00877.x
- Houben, K., Wiers, R. W., y Jansen, A. (2011). Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. *Psychological Science*, 22, 968–975. doi:10.1177/0956797611412392
- Huebner, R. B., y Kantor, L. W. (2010). Advances in alcoholism treatment. *Alcohol Research and Health*, 33, 295–299.
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., y Clark, L. (2009). Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction*, 104, 1006–1015. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02533.x
- Levine, B., Schweizer, T. A., O'Connor, C., Turner, G., Gillingham, S., Stuss, D. T., ... Robertson, I. H. (2011). Rehabilitation of executive functioning in patients with frontal lobe brain damage with goal management training. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 9. doi:10.3389/fnhum.2011.00009
- Miller, P., Plant, M. L., Plant, M. A., Ozenturk, T., Doyle, D., Fong, J., y Mylchreest, K. (2008). Gender, alcohol, drugs, and health: A comparison of the Isle of Man and the UK. *Journal of Substance Use*, 13, 389–403. doi:10.1080/14659890802211762
- Pedrero-Perez, E. J., Rojo-Mota, G., Ruiz-Sanchez de Leon, J. M., Llanero-Luque, M., y Puerta-Garcia, C. (2011). Cognitive remediation in addictions treatment. *Revista de Neurologia*, 52, 163–172.
- Rami, L., Bosch, B., Valls-Pedret, C., Caprile, C., Sánchez-Valle Díaz, R., y Molinuevo, J. L. (2009). Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 49, 169–174.
- Rami, L., Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., y Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 294–304. doi:10.1002/gps.1672
- Rojo Mota, G., Pedrero Pérez, E. J., Ruiz Sánchez de León, J. M., Llanero Luque, M., Olivar Arroyo, Á., y Puerta García, C. (2009). Terapia Ocupacional en la rehabilitación de la disfunción ejecutiva en adictos a sustancias. *Trastornos Adictivos*, 11, 96–105. doi:10.1016/S1575-0973(09)72057-4

- Rosón Hernández, B. (2008). Consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Prevalencia y métodos de detección en la práctica clínica. *Galicia Clínica*, 69, 29–44.
- Rupp, C. I., Fleischhacker, W. W., Drexler, A., Hausmann, A., Hinterhuber, H., y Kurz, M. (2006). Executive function and memory in relation to olfactory deficits in alcohol-dependent patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1355–1362. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00162.x
- Rupp, C. I., Kemmler, G., Kurz, M., Hinterhuber, H., y Fleischhacker, W. W. (2012). Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73, 625–634.
- Ryan, T., y Rothwell, V. (2010). Residential alcohol detoxification: new role for mental health nurses. *British Journal of Nursing*, 6, 280–284. doi:10.12968/bjon.1997.6.5.280
- Schuckit, M. A. (2009). Alcohol-use disorders. *Lancet*, 373, 492–501. doi:10.1016/S0140-6736(09)60009-X
- Soler González, C., Balcells Oliveró, M., y Gual Solé, A. (2014). Alcohol related brain damage. State of the art and a call for action. *Adicciones*, 26, 199–207.
- Surkan, P. J., Fielding-Miller, R., y Melchior, M. (2012). Parental relationship satisfaction in French young adults associated with alcohol abuse and dependence. *Addictive Behaviors*, 33, 313–317. doi:10.1016/j.addbeh.2011.10.008
- Varela-Rey, M., Woodhoo, A., Martínez-Chantar, M.-L., Mato, J. M., y Lu, S. C. (2013). Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35, 25–35.
- Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., y Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychological Science*, 22, 490–497. doi:10.1177/0956797611400615
- Yeh, P.-H., Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Sjöstrand, K., y Meyerhoff, D. J. (2007). Hierarchical linear modeling (HLM) of longitudinal brain structural and cognitive changes in alcohol-dependent individuals during sobriety. *Drug and Alcohol Dependence*, 91, 195–204. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.027

# Rendimiento académico y cognitivo en el uso problemático de Internet

## *Academic outcomes and cognitive performance in problematic Internet users*

MARÍA MARÍN VILA\*, JOSÉ LUIS CARBALLO\*\*, AINHOA COLOMA-CARMONA\*\*.

\* Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. \*\* Centro de Psicología Aplicada. Universidad Miguel Hernández, Elche

### Resumen

Son escasos los estudios que hayan analizado la relación entre el uso problemático de Internet (UPI) y el rendimiento cognitivo y académico en adolescentes. El objetivo de este estudio fue analizar las diferencias en rendimiento académico y cognitivo (percepción, atención, memoria, fluidez verbal y razonamiento abstracto) en una muestra de estudiantes de Secundaria con y sin UPI. Participaron un total de 575 estudiantes de diferentes institutos de la provincia de Alicante, que fueron divididos en dos grupos: adolescentes con y sin uso problemático de Internet (UPI y NUPI, respectivamente). Se administraron varios cuestionarios para evaluar el uso problemático de Internet de los sujetos, su rendimiento académico, su consumo de sustancias (alcohol/cannabis) como criterios de exclusión, así como una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar sus habilidades cognitivas. Por un lado, los adolescentes con UPI mostraron un peor rendimiento académico que los estudiantes del grupo NUPI, presentando una nota media más baja y un mayor número de asignaturas suspendidas. Por otro lado, el grupo UPI obtuvo una mayor tasa de aciertos en el test de percepción que el grupo NUPI. Sin embargo, los adolescentes con UPI obtuvieron una mayor tasa de errores para el test de razonamiento abstracto. Este mayor número de errores, sumado a un número similar de aciertos que NUPI, indicaría una mayor tasa de respuesta total para el grupo UPI, que podría estar asociada a mayor impulsividad. Concretamente, tal y como se ha observado en otros problemas adictivos con y sin sustancia, estos resultados podrían indicar en los sujetos del grupo UPI dificultades en el control de impulsos y en la regulación de los circuitos de inhibición de respuesta. Resultan necesarios, no obstante, futuros estudios que profundicen en las conclusiones presentadas en este trabajo.

*Palabras clave:* Uso problemático Internet; Rendimiento cognitivo; Rendimiento académico; Adolescentes; Alcohol.

### Abstract

Only few studies have examined the relationship between problematic Internet use (PIU) and cognitive and academic performance in adolescents. The aim of this study was to analyze the differences in academic and cognitive performance (perception, attention, memory, verbal fluency and abstract reasoning) between adolescents with and without PIU. A total of 575 students from different high schools of the region of Alicante participated. Students were divided into two groups: adolescents with and without PIU (PIU and NPIU, respectively). Several questionnaires were administered to assess problematic Internet use, as well as students' academic performance. Substance use (alcohol / cannabis) was also assessed as exclusion criteria. A battery of neuropsychological tests was used to assess cognitive abilities. On the one hand, PIU users group obtained poorer academic results than NPIU, in terms of lower marks and more failed subjects. On the other hand, PIU group had a better hit ratio in the perception test than NPIU group. However, PIU adolescents got higher error rates for the abstract reasoning test. This greater number of errors, plus a similar number of hits compared to the NPIU group, could indicate a higher response rate for the PIU group, which may be associated with greater impulsivity. As occurs in other addictive and non-substance-related problems studies, these results could mean difficulties in impulse control and regulation of response inhibition circuits in PIU users group. Future research is needed to analyze in depth the results presented in this paper.

*Keywords:* Internet Problematic Use; Cognitive Performance; Academic Outcomes; Adolescents; Alcohol.

*Recibido: Julio 2016; Aceptado: Marzo 2017*

#### Enviar correspondencia a:

José Luis Carballo, Ph.D. Departamento de Psicología de la Salud. Universidad Miguel Hernández de Elche. Avenida de la Universidad, s/n, 03202 Elche (Alicante). E-mail: jcarballo@umh.es.

Actualmente, el uso de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) se encuentra cada vez más generalizado en nuestra sociedad, especialmente entre la población adolescente. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2015, un 99% de los chicos y chicas de entre 16 y 24 años de edad había utilizado Internet en el último mes, y un 92,8% lo había usado en los últimos 3 meses de manera diaria, por lo menos 5 días a la semana (Instituto Nacional de Estadística, 2015).

El uso masivo de Internet ha traído consigo la aparición de efectos negativos relacionados con su uso excesivo (Herrera, Pacheco, Palomar y Zavala, 2010; Secades-Villa et al., 2014), lo cual ha suscitado en los últimos años el incremento de numerosos estudios que han tratado de definir este complejo fenómeno, que ha sido categorizado frecuentemente con el nombre de “Uso Problemático de Internet” (UPI) (Jelenchick y Christakis, 2014; Rial, Gómez, Isorna, Araujo y Varela, 2015; Starcevic, 2010).

El UPI ha sido definido en la literatura científica en términos similares a los trastornos de uso de sustancias y el juego patológico, tal y como se encuentran descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM; American Psychiatric Association, 2013). Concretamente, el UPI se ha conceptualizado en relación a los efectos negativos de su uso excesivo, incluyendo síntomas como la tolerancia, un efecto negativo en la vida diaria (p.ej., reducción de otras actividades), la pérdida de control, así como el deseo de estar conectado (Bernuy, Chamarro, Graner y Carbonell, 2009). No obstante, y en contraposición al trastorno por juego en Internet o a la adicción a los videojuegos (Bertrán y Chamarro, 2016; Carbonell, 2014; Li, O’Brien, Snyder y Howard, 2016), es importante destacar que el UPI todavía no se encuentra clasificado en el DSM-5.

En cuanto a su prevalencia, en España se han estimado tasas que oscilan entre el 3.7% y el 9.9%, encontrándose un uso problemático mayor entre los más jóvenes (Carbonell, Fúster, Chamarro y Oberst, 2012).

Las consecuencias negativas derivadas del UPI han sido foco de interés de diversas investigaciones. Concretamente, algunos estudios se han centrado en analizar el impacto de esta problemática en el funcionamiento cerebral de los usuarios que realizan un uso excesivo. En esta línea, diferentes investigaciones han constatado, a través de técnicas de neuroimagen, alteraciones en la corteza prefrontal en sujetos con UPI, que se traducen en dificultades de flexibilidad cognitiva (Dong, Lin, Zhou y Lu, 2014), toma de decisiones (D’Hondt, Billieux y Maurage, 2015), memoria de trabajo (Dong, Devito, Du y Cui, 2012) y control ejecutivo, siendo estas características consistentes con las aficciones encontradas en otras adicciones conductuales, como el juego patológico (Brand, Young y Laier, 2014). Asimismo, algunos estudios han evaluado el funcionamiento cognitivo

de estos sujetos a través de pruebas neuropsicológicas clásicas, como el test de Stroop (como medida de la capacidad de inhibición de respuesta) o cuestionarios de inteligencia general, observando tiempos de reacción más largos, mayor número de errores, así como dificultades en la comprensión en el grupo de sujetos con UPI respecto a un grupo control (Dong, Zhou y Zhao, 2011; Rucker, Akre, Berchtold y Suris, 2015). Por otro lado, se han encontrado diferencias significativas entre sujetos con y sin uso problemático de Internet respecto a su capacidad de fluidez verbal, encontrando peores resultados en los usuarios con UPI en tareas que evaluaban fluidez verbal semántica (Nie, Zhang y Liu, 2017).

A la vista de estos datos, numerosos estudios han sugerido que los sustratos neurobiológicos y el funcionamiento cognitivo en el UPI podría asemejarse, no sólo al encontrado en otras adicciones comportamentales, sino también al observado en los trastornos por uso de sustancias (Bauerhofer, Papousek, Fink, Unterrainer y Weiss, 2015; Brand et al., 2014; Yuan et al., 2016; Zhang et al., 2015).

Asimismo, diversas investigaciones han encontrado también una relación entre el UPI y el rendimiento académico de los estudiantes. Por un lado, el UPI se ha mostrado como un predictor de un peor rendimiento académico, debido a la falta de sueño y la concentración relacionados con el abuso de Internet (Stavropoulos, Alexandraki y Motti-Stefanidi, 2013). Por otro lado, se ha observado la aparición de UPI como un resultado del bajo rendimiento escolar (Huang et al., 2009). Dado que la mayoría de estos estudios son de corte transversal, la dirección en que se produce la influencia de ambas variables todavía no resulta clara.

A pesar del creciente interés por la influencia del UPI en las habilidades cognitivas y el rendimiento académico de los jóvenes, todavía son escasos los estudios que hayan puesto en relación estas variables, no habiéndose encontrado por el momento evidencia concluyente al respecto (Park et al., 2011). Asimismo, son escasos los estudios que hayan evaluado estas variables a través de pruebas neuropsicológicas concretas. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar la relación entre el uso problemático de Internet y el rendimiento académico y cognitivo de una muestra de estudiantes de Secundaria.

Las variables de este trabajo se han seleccionado en base a la evidencia previa en el campo de evaluación neuropsicológica y del rendimiento académico, tanto en UPI como en otros problemas adictivos. Teniendo en cuenta estos estudios previos, las hipótesis que se plantean son: (a) los estudiantes con UPI obtendrán un peor rendimiento académico, en términos de una nota media más baja y un mayor número de asignaturas suspendidas, que los adolescentes que no realizan uso problemático de Internet (NUPI); (b) los estudiantes con UPI mostrarán un peor rendimiento cognitivo en todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas, en forma de una mayor tasa de errores y una menor tasa de aciertos, que los adolescentes con NUPI.

## Método

### Participantes

Inicialmente, se contactó con 8 Institutos públicos de Enseñanza Secundaria (IES), elegidos al azar de entre los 40 centros existentes en las ciudades de Alicante y Elche. El procedimiento al azar se realizó mediante el lanzamiento de un dado, seleccionando los diferentes institutos de una lista en función del número aparecido.

Dos de los centros contactados rechazaron formar parte del estudio, por lo que finalmente la muestra fue reclutada en 6 institutos. Los centros participantes eran de carácter público y todos ellos situados en barrios de nivel socioeconómico medio. Teniendo en cuenta que, en el momento de la recogida de la muestra, un total de 31,280 alumnos se encontraban matriculados en estos centros, y que la prevalencia media estimada de UPI en adolescentes españoles se ha situado en un 10% (95% intervalo de confianza,  $\pm 2.5$  margen de error), la muestra mínima requerida para este estudio fue de 544 participantes. Después de recibir la autorización de los jefes de estudio de cada IES, se seleccionaron aleatoriamente 47 clases de 3ª y 4º de Educación Secundaria Obligatoria (ESO), siendo reclutados inicialmente un total de 853 estudiantes.

Dado que diferentes estudios han puesto de manifiesto que tanto el consumo de cannabis (Shrivastava, Johnston y Tsuang, 2011) como el consumo excesivo de alcohol (Geil et al., 2014; Parada et al., 2012) tienen un efecto negativo en el rendimiento cognitivo, para eliminar posibles sesgos en la medición de las habilidades cognitivas se establecieron como criterios de exclusión: (a) el consumo de cannabis una vez al mes o más y (b) el consumo de alcohol de riesgo. Para la evaluación de estas variables, se utilizó un cuestionario basado en la encuesta ESTUDES del Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2013) para recoger la frecuencia de consumos de alcohol y cannabis a lo largo de la vida, en el último mes y durante la última semana. En el caso del alcohol, también se recogió la intensidad del consumo, medida en UBEs, en el último mes.

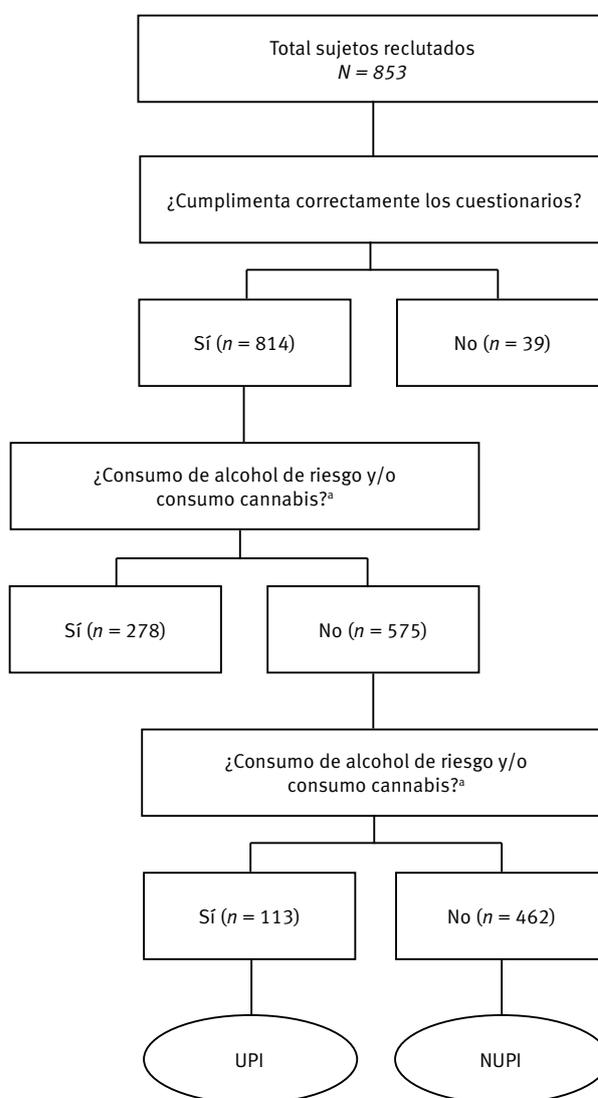
En este estudio, el consumo de alcohol de riesgo se entiende como la ingesta realizada en forma de atracón, lo que supone el consumo de, al menos, 6 Unidades de Bebida Estándar (UBE) (1 UBE = 10 gramos de etanol puro) en el caso de los chicos, y 4 UBEs en el de las chicas, concentrándose este consumo durante un intervalo de 2 horas (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004).

De este modo, tras un análisis exploratorio de la muestra inicial, se excluyó un total de 278 casos (32.5%) que no cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio o que no cumplimentaron correctamente las pruebas, por lo que la muestra finalmente estuvo compuesta por un total de 575 participantes. Las edades de los participantes se encontraron comprendidas entre los 13 y 17 años, con una edad media de  $14.67 \pm 0.79$  años. El 55.7% ( $n = 314$ ) de los estudiantes cursaba 3ºESO en el momento de la evaluación. La nota media para el curso anterior de la muestra total fue

de  $7.08 \pm 1.58$ , mientras que el número de suspensos se situó en una media de  $0.93 \pm 2.12$ . Participaron en el estudio un 42.1% de chicas ( $n = 239$ ).

En cuanto al uso de Internet, el 82.6% ( $n = 470$ ) de la muestra total reportó utilizar Internet de manera diaria, y un 21.2% ( $n = 121$ ) afirmó conectarse durante más de tres horas al día. En cuanto al uso preferente que se hacía de Internet, los adolescentes utilizaron de manera principal las redes sociales durante las conexiones (87.4%;  $n = 450$ ).

Los participantes fueron clasificados en dos grupos en función de si presentaban UPI (19.7%;  $n = 113$ ) o no (NUPI) (80.3%;  $n = 462$ ). Como criterio para esta clasificación se utilizó el Cuestionario de Experiencias Relacionadas con Internet -CERI (Beranuy et al., 2009) que establece una puntuación de corte mayor o igual a 34 para considerar que existe un UPI. En la Figura 1 se muestra el diagrama de selección de la muestra.



Nota. UPI: Estudiantes que realizan Uso Problemático de Internet.  
 NUPI: Estudiantes que no realizan Uso Problemático de Internet.  
<sup>a</sup> Cannabis: una vez al mes o más; Alcohol:  $\geq 6/4$  UBEs (chicos y chicas, respectivamente).  
<sup>b</sup> Puntuación  $\geq 34$  en CERI.

Figura 1. Selección de la muestra

### **Variables e instrumentos**

Para la evaluación de los participantes se utilizaron una serie de autoinformes y test neuropsicológicos para medir el uso problemático de Internet, su frecuencia y tipo de uso, el consumo de alcohol y cannabis, así como el rendimiento cognitivo y académico de los sujetos. Los instrumentos fueron escogidos en base a su utilización en otros estudios similares llevados a cabo en trastornos adictivos (Carballo, García, Jáuregui, Marín y Pérez-Jover, 2011; Carballo et al., 2013) y en función de su fácil aplicación en formato grupal. Los distintos tipos de variables evaluadas fueron las siguientes:

**Variables sociodemográficas:** se recogió información en relación al sexo, edad y curso académico de los participantes.

**Uso de Internet:** se utilizó un cuestionario ad-hoc de tres ítems en el que se evaluó la frecuencia de uso de Internet durante la semana, el número de horas diarias dedicadas a la red, así como el tipo de uso preferente de Internet (redes sociales, estudios, juegos online...).

**Uso Problemático de Internet:** se evaluó con el Cuestionario de Experiencias Relacionadas con Internet - CERI (Beranuy et al., 2009). Se trata de un cuestionario autoadministrado de 10 ítems, con una escala de respuesta tipo Likert de 4 puntos, basado en los criterios establecidos en el DSM-IV-TR para el abuso de sustancias y juego patológico. El cuestionario aborda diferentes aspectos como el aumento de la tolerancia, efectos negativos derivados del uso problemático de Internet, reducción de actividades, pérdida de control, evasión y deseo de estar conectado. El rango de puntuaciones es de 0 a 40, entendiendo como uso problemático de Internet una puntuación a partir de 34. El cuestionario ha mostrado, en muestra española, una consistencia interna de 0.77 (Beranuy et al., 2009).

**Rendimiento académico:** se evaluó la nota media, en una escala del 0 al 10, así como el número de asignaturas suspendidas en el último curso. Ambos datos fueron informados por los estudiantes.

**Variables relacionadas con el rendimiento cognitivo:** se utilizó una batería de instrumentos neuropsicológicos para medir aptitud perceptiva, atención, memoria verbal (recuerdo inmediato y demorado), fluidez verbal y razonamiento abstracto. Se recogieron los aciertos y errores de todas las pruebas.

- *Aptitud perceptiva:* se midió con el Subtest búsqueda de símbolos WAIS-III (Wechsler, 1995), donde los participantes tuvieron que identificar la presencia de unos determinados símbolos en una secuencia de varios elementos. El tiempo de aplicación de la prueba fue de un minuto.
- *Atención:* se utilizó el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982). El SDMT evalúa atención sostenida y concentración, requiriendo además una exploración visual compleja y un rastreo visual. Consiste en indicar los números correspondientes a cada símbolo (del uno al nueve), debajo del mismo, en una

lista de símbolos distribuidos al azar y siguiendo un determinado orden. Los sujetos disponían de un minuto y treinta segundos para completar la prueba.

- *Recuerdo verbal inmediato y demorado:* se evaluó el recuerdo inmediato y demorado de una lista de doce palabras estándar extraída de la Escala de Memoria de Wechsler (1945). Se leyó a los participantes la lista de palabras con un intervalo de dos segundos entre cada palabra, y se les pidió que escribiesen las que recordaban en dos ensayos, uno inmediatamente después de leer la lista, y otro pasados cinco minutos. Entre los dos ensayos se introdujo una prueba distractora, ya que se aplicó el SDMT.
- *Fluidez verbal:* se valoró la fluencia semántica (Buriel, Casanova, Rodés, Fombuena y Böhm, 2004), mediante la producción espontánea de nombres de frutas y hortalizas en un minuto.
- *Razonamiento abstracto:* se utilizó el DAT (Test de Aptitudes Diferenciales) (Bennett, Seashore y Wesman, 2000), que consta de 32 ítems. A los sujetos se les presentó una serie de imágenes ordenadas consecutiva y lógicamente, y debían inferir, de entre las alternativas presentadas, cuál era la que seguía en la cadena. Disponían de un total de tres minutos para completar la prueba.

### **Procedimiento**

Para este estudio descriptivo transversal, tras recibir los permisos pertinentes por parte de la Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana y de los jefes de estudio de los institutos, los cuestionarios fueron administrados en grupo en los propios centros, en horario lectivo. Los estudiantes, cuya participación estaba sujeta a consentimiento parental o de sus tutores legales, participaron de manera voluntaria, anónima y confidencial. La aplicación de todas las pruebas neuropsicológicas y autoinformes se realizó al mismo tiempo, en una única sesión de entre 30-50 minutos de duración. Tras una breve explicación de los objetivos del estudio, los estudiantes respondieron a los instrumentos atendiendo a las instrucciones proporcionadas para la correcta cumplimentación de los mismos. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética e Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

### **Análisis de datos**

Los datos obtenidos fueron codificados y analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows. Se realizaron análisis descriptivos en términos de medias y frecuencias con el objetivo de excluir aquellos casos que no cumplieron los criterios de inclusión en el estudio, así como de identificar el perfil sociodemográfico de los participantes (p.ej: sexo), su uso de Internet (p.ej., días de conexión) y su rendimiento académico (p.ej., nota media). Asimismo, se realizaron análisis descriptivos para diferenciar entre aquellos sujetos que realizaban un uso problemático de Internet (UPI) y aquellos que no (NUPI).

Para estudiar las diferencias de frecuencias en variables no continuas, se utilizó la prueba chi-cuadrado, mientras que para el análisis de diferencias de medias en variables continuas se empleó un análisis no paramétrico (U de Mann-Whitney) para muestras independientes, dado que las variables no presentaron ajuste a la distribución normal. Asimismo, se halló el tamaño del efecto a través de la *r* de Rosenthal (*r*) para las comparaciones entre grupos (Rosenthal, 1991). Para su interpretación se consideraron los siguientes valores: 0.10 (tamaño del efecto pequeño), 0.30 (tamaño del efecto moderado) y 0.50 (tamaño del efecto grande) (Rosenthal, 1991). El nivel de confianza utilizado en la aplicación de las pruebas estadísticas fue del 95%. Para reducir al mínimo el error tipo I que se puede producir con la realización de múltiples análisis, se utilizó la corrección de Bonferroni para un  $\alpha$  de 0.05 en grupos de variables relacionadas.

Por último, con el fin de analizar en profundidad la relación entre el uso problemático de Internet y el rendimiento académico y cognitivo, se realizó un análisis de regresión lineal jerárquica. La variable uso problemático de Internet fue utilizada como variable dummy control. Los términos de interacción fueron calculados utilizando puntuaciones diferenciales para controlar problemas de multicolinealidad.

### Resultados

En primer lugar, se analizaron las diferencias sociodemográficas entre UPI y NUPI, aplicándose la corrección de Bonferroni para las tres variables sociodemográficas analizadas, y obteniéndose un  $\alpha=0.0167$  (0.05/3).

Tal y como se muestra en la Tabla 1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, edad media o curso.

Por otro lado, se realizó un análisis diferencial de las dos variables relacionadas con el rendimiento académico entre UPI y NUPI (Tabla 2). Nuevamente, se llevó a cabo el ajuste de Bonferroni para estas variables obteniendo un  $\alpha=0.025$  (0.05/2). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en relación a la nota media ( $z=-4.52$ ,  $p=.0001$ ) como al número de asignaturas suspendidas en el curso anterior ( $z=-2.47$ ,  $p=.01$ ). De esta manera, el grupo con uso problemático de Internet obtuvo una nota media más baja ( $6.47 \pm 1.42$ ) que el grupo NUPI ( $7.23 \pm 1.58$ ), así como ma-

yor número de asignaturas suspendidas (UPI =  $1.22 \pm 2.11$ ; NUPI =  $0.86 \pm 2.12$ ), si bien el tamaño del efecto fue pequeño en ambos casos ( $r = 0.20$  y  $r = 0.11$ ; respectivamente).

Por último, se analizaron las diferencias entre UPI y NUPI en cuanto al rendimiento cognitivo (Tabla 3). Se evaluaron las diferencias de medias en el número de aciertos y errores en las pruebas de atención, percepción, memoria (recuerdo inmediato y demorado), fluidez verbal y razonamiento abstracto. El  $\alpha$  fue de 0.0042 (0.05/12) tras realizar el ajuste de Bonferroni en estas doce variables.

Tal y como se observa en la Tabla 3, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la tasa de aciertos de la prueba de aptitud perceptiva ( $z=-2.89$ ,  $p=.0039$ ), obteniendo el grupo UPI un mayor número de aciertos ( $19.18 \pm 5.41$ ) que el grupo NUPI ( $17.55 \pm 5.8$ ). Asimismo, se hallaron diferencias en cuanto a la tasa de errores de la prueba de razonamiento abstracto ( $z=-3.15$ ,  $p=.002$ ), encontrándose una tasa más alta en el grupo UPI ( $5.84 \pm 4.00$ ) respecto al NUPI ( $4.45 \pm 3.20$ ). En ambos casos, el tamaño del efecto fue pequeño ( $r = 0.12$  y  $r = 0.13$ ; respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las tasas de acierto y error en las demás pruebas neuropsicológicas aplicadas.

Finalmente, para eliminar sesgos de confusión del rendimiento cognitivo sobre el académico, se realizaron análisis de regresión lineal jerárquica en los que se incorporaron, como predictoras del rendimiento académico, aquellas variables de rendimiento cognitivo en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el primer análisis de regresión (Tabla 4), estratificado según uso o no uso problemático de Internet, se observó en el grupo de NUPI la existencia de una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la tasa de aciertos en la prueba de aptitud perceptiva y la nota media ( $p<.05$ ); y entre la tasa de errores en razonamiento abstracto y el número de asignaturas suspendidas ( $p<.01$ ). Del mismo modo, se observó una asociación negativa estadísticamente significativa entre la tasa de errores en razonamiento abstracto y la nota media ( $p<.01$ ) y la tasa de aciertos en percepción y el número de asignaturas suspendidas ( $p<.05$ ). Sin embargo, en el grupo de UPI, el único coeficiente estandarizado estadísticamente significativo fue el de la variable errores en razonamiento abstracto que, nuevamente, se asoció de forma negativa con la nota media ( $p<.05$ ).

Tabla 1. Diferencias sociodemográficas entre UPI y NUPI

	UPI (19.7%; n=113)	NUPI (80.3%; n=462)	$\chi^2/z(p)$
%(n) Chicos	59.3 (67)	57.6 (262)	0.11 (.74)
Edad media	14.79 $\pm$ 0.86	14.63 $\pm$ 0.78	- 1.53 (.12)
%(n) 3ºESO	51.8 (58)	56.6 (256)	0.85 (.35)

Nota. \*Significativo para  $\alpha=0.0167$  (Ajuste de Bonferroni)

Tabla 2. Diferencias en rendimiento académico (media) entre UPI y NUPI

	UPI	NUPI	$z(p)$	<i>r</i>
Nota <sup>a</sup>	6.47 $\pm$ 1.42	7.23 $\pm$ 1.58	- 4.52 (.0001)*	.20
Asig. suspendidas <sup>b</sup>	1.22 $\pm$ 2.11	0.86 $\pm$ 2.12	- 2.47 (.01) *	.11

Nota. \*Significativo para  $\alpha=0.025$  (Ajuste de Bonferroni)

<sup>a</sup>N = 521; UPI = 101; NUPI = 420

<sup>b</sup>N = 545; UPI = 107; NUPI = 438

Tabla 3. Diferencias en rendimiento cognitivo (media) entre UPI y NUPI

	UPI (n=113)	NUPI (n=462)	z (p)	r
<b>Percepción</b>				
Aciertos	19.18 ± 5.41	17.55 ± 5.80	-2.89 (.0039)*	.12
Errores	0.65 ± 1.14	0.69 ± 1.51	-0.36 (.71)	
<b>Recuerdo inmediato</b>				
Aciertos	6.57 ± 1.94	6.46 ± 2.11	-0.34 (.73)	
Errores	0.50 ± 0.84	0.51 ± 0.5	-0.06 (.94)	
<b>Recuerdo demorado</b>				
Aciertos	5.73 ± 1.85	5.80 ± 2.01	-0.27 (.78)	
Errores	0.67 ± 1.25	0.67 ± 2.07	-1.11 (.26)	
<b>Fluidez verbal</b>				
Aciertos	12.73 ± 2.80	12.34 ± 3.31	-0.92 (.35)	
Errores	0.12 ± 0.38	0.15 ± 0.80	-0.42 (.66)	
<b>Atención</b>				
Aciertos	32.65 ± 9.47	32.84 ± 8.55	-0.49 (.61)	
Errores	1.42 ± 8.39	2.55 ± 12.26	-0.12 (.89)	
<b>Raz. abstracto</b>				
Aciertos	6.85 ± 3.29	6.69 ± 3.43	-0.62 (.53)	
Errores	5.84 ± 4.00	4.45 ± 3.20	-3.15 (.002)*	.13

Nota. \*Significativo para  $\alpha=0.0042$  (Ajuste de Bonferroni)

Dados los resultados obtenidos, se calculó un nuevo modelo de regresión con el total de la muestra, en el que se incorporaron las interacciones de cada predictor con la variable uso problemático de Internet, que también se incluyó como predictora. Tal y como se observa en la Tabla 5, tanto el UPI como la tasa de aciertos en percepción y la tasa de errores en razonamiento abstracto son predictoras estadísticamente significativas de la nota media, siendo el UPI la variable que mayor porcentaje de varianza explica. En lo que respecta al número de asignaturas suspendidas, solo los aciertos en aptitud perceptiva y los errores en razonamiento abstracto son predictoras estadísticamente significativas, siendo el aporte específico de cada una de estas variables pequeño. Además,

Tabla 4. Análisis de regresión del rendimiento académico (nota media y asignaturas suspendidas) en función del rendimiento cognitivo

Variables	Nota media			Asignaturas suspendidas		
	B (ES)	$\beta$	sr <sup>2</sup> (%)	B (ES)	$\beta$	sr <sup>2</sup> (%)
<b>NUPI</b>						
Aciertos percepción	.03 (.01)	.11*	1.17%	-.04 (.02)	-.11*	1.14%
Errores razonamiento abstracto	-.07 (-.03)	-.13**	1.72%	.11 (.03)	.16**	2.56%
<b>UPI</b>						
Aciertos percepción	.04 (.03)	.15	2.31%	-.05 (.04)	-.15	2.19%
Errores razonamiento abstracto	-.08 (.04)	-.22*	4.54%	.07 (.05)	.13	1.64%

Nota. B=coeficiente no estandarizado, ES=error estándar,  $\beta$ =coeficiente estandarizado, sr=semiparcial  
\*p<.05,\*\*p<.01

Tabla 5. Regresión lineal jerárquica para el análisis de la asociación entre rendimiento académico, cognitivo y uso problemático de Internet

Variables	B (ES)	$\beta$	sr <sup>2</sup> (%)	B (ES)	$\beta$	sr <sup>2</sup> (%)
<b>Paso 1</b>						
Aciertos percepción	.03 (.01)	.12**	1.30%	-.04 (.02)	-.12**	1.30%
Errores razonamiento abstracto	-.07 (-.02)	-.15**	2.05%	.10 (.03)	.15**	2.25%
UPI	-.70 (.18)	-.17**	2.89%	.25 (.23)	.05	0.20%
<b>Paso 2</b>						
Aciertos percepción	.03 (.01)	.11**	0.96%	-.04 (.02)	-.11**	0.94%
Errores razonamiento abstracto	-.07 (.02)	-.14**	1.39%	.11 (.03)	.17**	2.10%
UPI	-.70 (.18)	-.17**	2.76%	.29 (.24)	.05	0.27%
Percepción*UPI	.01 (.03)	.01	0.01%	-.01 (.04)	-.02	0.02%
Razonamiento abstracto*UPI	-.02 (.05)	-.02	0.02%	-.04 (.06)	-.04	0.09%

Nota. B=coeficiente no estandarizado, ES=error estándar,  $\beta$ =coeficiente estandarizado, sr=semiparcial  
\*p<.05,\*\*p<.01

en el análisis de interacción no se han encontrado evidencias de que el uso problemático de Internet modere la asociación entre el rendimiento cognitivo y académico ( $p > .05$ ).

## Discusión

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el uso problemático de Internet y el rendimiento académico y cognitivo de una muestra de estudiantes de Secundaria. Los resultados obtenidos mostraron un peor rendimiento académico de los sujetos con UPI, así como diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de percepción y razonamiento abstracto entre los sujetos con y sin uso problemático de Internet.

En primer lugar, se dividió a los estudiantes en dos grupos en función de su UPI, encontrando una prevalencia de UPI del 19.7% ( $n=113$ ) en la muestra evaluada. Si bien este dato se encuentra en la línea de los rangos encontrados en investigaciones internacionales (Aboujaoude, 2010; Kamal y Mosallem, 2013; Wang et al., 2011), destaca por ser superior al observado en otros estudios con población española (Carbonell et al., 2012). Esta discrepancia quizá se encuentre en relación con el incremento del acceso a Internet en los últimos años (Gómez, Rial, Braña y Varela, 2014), así como con los diferentes tipos de medidas y criterios diagnósticos empleados para evaluar el UPI.

En relación a las hipótesis establecidas al principio de este estudio, en primer lugar se planteaba que los estudiantes con UPI obtendrían un peor rendimiento académico, en términos de una nota media más baja y un mayor número de asignaturas suspendidas, que los adolescentes con NUPI. Esta hipótesis se ha cumplido en su totalidad para la muestra evaluada, siendo estos resultados consistentes con los hallazgos de estudios previos, en los que se ha observado una relación positiva entre el UPI y el fracaso escolar (Huang et al., 2009; Tsitsika et al., 2011; Stavropoulos et al., 2013).

En relación a la segunda hipótesis, se planteó que los estudiantes con UPI mostrarían un peor rendimiento cognitivo en todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas, en forma de una mayor tasa de errores y una menor tasa de aciertos, que los adolescentes con NUPI. Esta hipótesis sólo se ha cumplido parcialmente para la prueba de razonamiento abstracto, donde el grupo UPI cometió una mayor tasa de errores. Este mayor número de errores, sumado a un número similar de aciertos que el grupo NUPI, indicaría una mayor tasa de respuesta total por parte de los adolescentes con uso problemático. Una alta tasa de respuesta ha sido descrita como un indicador de mayor impulsividad (Lozano y Pérez, 2012) y es un aspecto frecuentemente observado en estudios con población adicta a sustancias (De Wit, 2009). Asimismo, este resultado es coherente con la evidencia previa que asocia el UPI a dificultades en el control de impulsos y en la regulación de los circuitos de inhibición de respuesta, fracasando los sujetos con esta problemática en la inhibi-

ción de acciones no deseadas y presentando un peor control de impulsos que aquellos sujetos sin UPI (Dong et al., 2012; Dong, Zhou y Zhao, 2010; Li et al., 2014). En cualquier caso, estos resultados solo indican tendencias, que deberían ser analizadas en profundidad en futuras investigaciones.

Por otro lado, en relación a la prueba de aptitud perceptiva, resulta interesante destacar que los resultados mostraron una tendencia opuesta a la hipótesis predicha. De esta manera, se encontró que los adolescentes que presentaban UPI obtuvieron una mayor tasa de aciertos en la prueba de percepción que el grupo NUPI. Este mejor rendimiento perceptivo en los sujetos con UPI podría deberse a una mayor exposición y entrenamiento con estímulos visuales por un mayor uso de Internet y del ordenador, tal y como han planteado algunos estudios previos (Castel, Pratt y Drummond, 2005; Green y Bavelier, 2003, 2007). No obstante, conviene destacar que la evidencia en referencia a este aspecto todavía resulta controvertida (Murphy y Spencer, 2009; Park et al., 2011).

Con el objetivo de intentar minimizar sesgos en los resultados, y en base a estudios previos que relacionan el rendimiento académico y cognitivo (Stelzer y Cervigni, 2011), se evaluó la asociación entre ambas variables. Si bien se encontraron asociaciones significativas entre ellas, concretamente en el caso de la nota media es importante destacar que fue el UPI el que mayor porcentaje de varianza explicó. No obstante, resultan necesarios futuros estudios que puedan profundizar en estas relaciones.

Tras la exposición de estos hallazgos, resulta necesario señalar que los resultados de este trabajo deben tomarse con cautela, pues se trata de un estudio exploratorio que adolece de una serie de limitaciones que conviene tener en cuenta de cara a futuras investigaciones.

En primer lugar, se trata de un estudio descriptivo, de carácter transversal, por lo que los resultados se han analizado e interpretado sólo en términos de tendencias que muestran las variables de interés. Asimismo, se han obtenido tamaños del efecto pequeños en las relaciones encontradas, por lo que los datos mostrados deben interpretarse con suma cautela.

En segundo lugar, en relación a los instrumentos de evaluación, conviene destacar las limitaciones propias de los autoinformes (p.ej.: deseabilidad social). En este sentido, resultaría interesante poder incluir escalas de sinceridad que permitieran evaluar la validez de las respuestas de los adolescentes.

Asimismo, respecto a las pruebas de evaluación neuropsicológica, es importante tener en cuenta que el rendimiento en las mismas podría verse influenciado por otras variables extrañas. Por ejemplo, el entrenamiento previo de los sujetos mediante el uso frecuente de videojuegos, o la participación en programas de mejora psicopedagógica, donde son comunes algunas de las tareas utilizadas en este estudio. En relación a estos instrumentos, además, sería recomendable redefinir o mejorar sus características, con el fin de establecer pruebas

específicas que evalúen con fiabilidad las capacidades cognitivas en este ámbito, tal y como se ha logrado en el campo de otros problemas adictivos (Szczebak y Glisky, 2011).

A pesar de que se realizó un control exhaustivo de variables extrañas que pudiesen contaminar los resultados (p.ej.: consumo de sustancias), estudios futuros deberían tener en cuenta la posible influencia de otros factores sobre el rendimiento cognitivo como, por ejemplo, variables interferentes en el momento de realización de la prueba (p.ej., ansiedad-estado). Asimismo, resultaría de interés poder incluir otros grupos de comparación en la evaluación de las variables cognitivas, como jóvenes no estudiantes o adolescentes que presenten otros trastornos o problemas adictivos (p.ej., abuso de alcohol). Por otro lado, sería conveniente plantear diseños de carácter longitudinal, con muestras más amplias, que permitieran analizar la evolución del rendimiento y del UPI de los adolescentes, evaluar el rendimiento cognitivo de los sujetos antes de que comiencen a usar Internet por primera vez, así como analizar su relación con variables como la impulsividad y el tiempo o tipo de uso de Internet.

A pesar de estas limitaciones, es importante destacar que los resultados de este trabajo aportan datos novedosos en un ámbito de investigación de creciente interés, pero sobre el que todavía no se han establecido datos concluyentes. Asimismo, a diferencia de otros estudios en el campo del UPI, que se han centrado en técnicas de evaluación de neuroimagen, en este trabajo se presentan datos comparativos provenientes del rendimiento en pruebas neuropsicológicas, aportando resultados sobre funciones cognitivas concretas. De esta manera, las tendencias observadas en este estudio pueden suponer el inicio de futuras líneas de investigación, que permitan profundizar en las consecuencias del UPI sobre las habilidades cognitivas, así como en sus implicaciones en el desarrollo neuropsicológico de los sujetos que inician un uso problemático de manera temprana.

## Reconocimientos

Este trabajo ha sido financiado en las convocatorias de proyectos de investigación BANCAJA-UMH (Convocatoria 2010) y Convocatoria para grupos de investigación emergentes de la Conselleria de Educación Valenciana (ref. GV/2011/013).

## Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

Aboujaoude, E. (2010). Problematic Internet use: an overview. *World Psychiatry*, 9, 85–90. doi:10.1002/j.2051-5545.2010.tb00278.x.

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Bauernhofer, K., Papousek, I., Fink, A., Unterrainer, H. F. y Weiss, E. M. (2015). Biological basis of problematic internet use (PIN) and therapeutic implications. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation: Organ Der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte Und Psychiater*, 29, 157–162. doi:10.1007/s40211-015-0164-8.
- Bennett, G. K., Seashore, H. G. y Wesman, A.G. (2000). *Test de Aptitudes Diferenciales (DAT-5). Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- Beranuy, M., Chamarro, A., Graner, C. y Carbonell, X. (2009). Metodología: Validación de dos escalas breves para evaluar la adicción a Internet y el abuso de móvil. *Psicothema*, 21, 480–485.
- Bertran, E. y Chamarro, A. (2016). Video gamers of League of Legends: The role of passion in abusive use and in performance. *Adicciones*, 28, 28-34. doi:10.20882/adicciones.787.
- Brand, M., Young, K. S. y Laier, C. (2014). Prefrontal control and internet addiction: a theoretical model and review of neuropsychological and neuroimaging findings. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 375. doi:10.3389/fnhum.2014.00375.
- Buriel, Y., Casanova, J. P., Rodés, E., Fombuena, N. G. y Böhm, P. (2004). Fluencia verbal. Estudio normativo piloto en una muestra española de adultos jóvenes (20 a 49 años). *Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*, 19, 153-159.
- Carballo, J.L., García, G., Jáuregui, V., Marín, M. y Pérez-Jover, V. (2011). Análisis longitudinal de diferencias en habilidades cognitivas entre estudiantes de bachillerato consumidores de alcohol de la provincia de Alicante. *Health and Addictions*, 11, 163-178.
- Carballo, J.L., Marín, M., Jáuregui, V., Sánchez, G., Espada, J.P., Orgilés, M. y Piqueras, J.A. (2013). Consumo excesivo de alcohol y rendimiento cognitivo en estudiantes de secundaria de la provincia de Alicante. *Health and Addictions*, 13, 157-163.
- Carbonell, X., (2014). La adicción a los videojuegos en el DSM-5. *Adicciones*, 26, 91-95. doi:10.20882/adicciones.10.
- Carbonell, X., Fúster, H., Chamarro, A. y Oberst, U. (2012). Adicción a Internet y móvil: Una revisión de estudios empíricos españoles. *Papeles del Psicólogo*, 33, 82–89.
- Castel, A. D., Pratt, J. y Drummond, E. (2005). The effects of action video game experience on the time course of inhibition of return and the efficiency of visual search. *Acta Psychologica*, 119, 217-230. doi:10.1016/j.actpsy.2005.02.004.
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14, 22-31.

- D'Hondt, F., Billieux, J. y Maurage, P. (2015). Electrophysiological correlates of problematic Internet use: Critical review and perspectives for future research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *59*, 64–82. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.10.005.
- Dong, G., Devito, E. E., Du, X. y Cui, Z. (2012). Impaired inhibitory control in “internet addiction disorder”: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, *203*, 153–158. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.001.
- Dong, G., Lin, X., Zhou, H. y Lu, Q. (2014). Cognitive flexibility in internet addicts: fMRI evidence from difficult-to-easy and easy-to-difficult switching situations. *Addictive Behaviors*, *39*, 677–683. doi:10.1016/j.addbeh.2013.11.028.
- Dong, G., Zhou, H. y Zhao, X. (2010). Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neuroscience Letters*, *485*, 138–142. doi:10.1016/j.neulet.2010.09.002.
- Dong, G., Zhou, H. y Zhao, X. (2011). Male Internet addicts show impaired executive control ability: evidence from a color-word Stroop task. *Neuroscience Letters*, *499*, 114–118. doi:10.1016/j.neulet.2011.05.047.
- Geil, C. R., Hayes, D. M., McClain, J. A., Liput, D. J., Marshall, S. A., Chen, K. Y. y Nixon, K. (2014). Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: Promiscuous drug, wanton effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *54*, 103–113. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.05.003.
- Gómez, P., Rial, A., Braña, T. y Varela, J. (2014). Evaluation and early detection of problematic Internet use in adolescents. *Psicothema*, *26*, 21–26.
- Green, C. S. y Bavelier, D. (2003). Action video game modifies visual selective attention. *Nature*, *423*, 534–537. doi:10.1038/nature01647.
- Green, C. S. y Bavelier, D. (2007). Action-video-game experience alters the spatial resolution of vision. *Psychological Science*, *18*, 88–94. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.01853.x.
- Herrera, M. F. Pacheco, M. P., Palomar, J., y Zavala, D. (2010). La adicción a Facebook relacionada con la baja autoestima, la depresión y la falta de habilidades sociales. *Psicología Iberoamericana*, *18*, 6–18.
- Huang, R. L., Lu, Z., Liu, J. J., You, Y. M., Pan, Z. Q., Wei, Z., ... Wang, Z. Z. (2009). Features and Predictors of Problematic Internet Use in Chinese College Students. *Behaviour & Information Technology*, *28*, 485–490.
- Instituto Nacional de Estadística (INE) (2015). *Encuesta sobre equipamiento y uso de tecnologías de la información y comunicación en los hogares*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística.
- Jelenchick, L. A. y Christakis, D. A. (2014). Problematic Internet Use During Adolescence and Young Adulthood. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, *25*, 605–620.
- Kamal, N. N. y Mosallem, F. A. E. H. (2013). Determinants of problematic internet use among el-minia high school students, Egypt. *International Journal of Preventive Medicine*, *4*, 1429–1437.
- Li, B., Friston, K. J., Liu, J., Liu, Y., Zhang, G., Cao, F., ... Hu, D. (2014). Impaired frontal-basal ganglia connectivity in adolescents with internet addiction. *Scientific Reports*, *4*, 5027. doi:10.1038/srep05027.
- Li, W., O'Brien, J.E., Snyder, S.M. y Howard, M.O. (2016). Diagnostic Criteria for Problematic Internet Use among U.S. University Students: A Mixed-Methods Evaluation. *PLoS ONE*, *11*, e0145981. doi:10.1371/journal.pone.0145981.
- Lozano, J.H. y Pérez, M.A. (2012). Impulsivity, Intelligence and Discriminating Reinforcement Contingencies in a Fixed-Ratio 3 Schedule. *The Spanish Journal of Psychology*, *15*, 922–929. doi:10.5209/rev\_SJOP.2012.v15.n3.39384.
- Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad (2013). *Encuesta estatal sobre uso de drogas en Educación Secundaria. ESTUDES 2012-2013*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Recuperado de [http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Pre-entESTUDES2012\\_2013.pdf](http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Pre-entESTUDES2012_2013.pdf).
- Murphy, K. y Spencer, A. (2009). Playing video games does not make for better visual attention skills. *Journal of Articles in Support of the Null Hypothesis*, *6*, 1–20.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). Council Approves Definition of Binge Drinking. *NIAAA Newsletter*, Winter 3, 1–4.
- Nie, J., Zhang, W. y Liu, Y. (2017). Exploring depression, self-esteem and verbal fluency with different degrees of internet addiction among Chinese college students. *Comprehensive Psychiatry*, *72*, 114–120. doi:10.1016/j.comppsy.2016.10.006.
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguin, S. y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, *37*, 167–172.
- Park, M. H., Park, E. J., Choi, J., Chai, S., Lee, J. H., Lee, C. y Kim, D. J. (2011). Preliminary study of Internet addiction and cognitive function in adolescents based on IQ tests. *Psychiatry Research*, *190*, 275–81. doi:10.1016/j.psychres.2011.08.006.
- Rial, A., Gómez, P., Isorna, M., Araujo, M. y Varela, J. (2015). EUPI-a: Escala de Uso Problemático de Internet en adolescentes. Desarrollo y validación psicométrica. *Adicciones*, *27*, 47. doi:10.20882/adicciones.193.
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research (2nd ed.)*. Newbury Park, CA: Sage.
- Rücker, J., Akre, C., Berchtold, A. y Suris, J. C. (2015). Problematic Internet use is associated with substance use in young adolescents. *Acta Paediatrica*, *104*, 504–507. doi:10.1111/apa.12971.
- Secades-Villa, R., Calafat, A., Fernández-Hermida, J. R., Juan, M., Duch, M., Skärstand, E., ... Talic, S. (2014).

- Tiempo de uso de Internet y efectos psicosociales adversos en adolescentes europeos. *Adicciones*, 26, 247-253. doi: 10.20882/adicciones.6.
- Shrivastava, A., Johnston, M. y Tsuang, M. (2011). Cannabis use and cognitive dysfunction. *Indian Journal of Psychiatry*, 53, 187-191. doi:10.4103/0019-5545.86796.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (revisado)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Starcevic, V. (2010). Problematic Internet use: a distinct disorder, a manifestation of an underlying psychopathology, or a troublesome behaviour? *World Psychiatry*, 9, 92-93.
- Stavropoulos, V., Alexandraki, K. y Motti-Stefanidi, F. (2013). Recognizing internet addiction: prevalence and relationship to academic achievement in adolescents enrolled in urban and rural Greek high schools. *Journal of Adolescence*, 36, 565-576. doi:10.1016/j.adolescence.2013.03.008.
- Stelzer, F. y Cervigni, M. A. (2011). Desempeño académico y funciones ejecutivas en infancia y adolescencia. Una revisión de la literatura. *Revista de Investigación en Educación*, 9, 148-156.
- Szczebak, M. y Glisky, M. (2011). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) in Assessing Cognitive Deficits in Chronic Heavy Alcohol Consumers. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26, 494-494.
- Tsitsika, A., Critselis, E., Louizou, A., Janikian, M., Freskou, A., Marangou, E., ... Kafetzis, D. A. (2011). Determinants of Internet Addiction among Adolescents: A Case-Control Study. *The Scientific World Journal*, 11, 866-874. doi:10.1100/tsw.2011.85
- Wang, H., Zhou, X., Lu, C., Wu, J., Deng, X. y Hong, L. (2011). Problematic Internet Use in High School Students in Guangdong Province, China. *PLoS ONE*, 6, e19660. doi:10.1371/journal.pone.0019660.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.
- Wechsler, D. (1995). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS)*. Madrid: Tea Ediciones, S.A.
- Yuan, K., Yu, D., Cai, C., Feng, D., Li, Y., Bi, Y., ... Tian, J. (2016). Frontostriatal circuits, resting state functional connectivity and cognitive control in Internet gaming disorder. *Addiction Biology*. Avance de publicación online. doi:10.1111/adb.12348.
- Zhang, J. T., Ma, S. S., Yip, S. W., Wang, L. J., Chen, C., Yan, C. G., ... Fang, X. Y. (2015). Decreased functional connectivity between ventral tegmental area and nucleus accumbens in Internet gaming disorder: evidence from resting state functional magnetic resonance imaging. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 11, 37. doi:10.1186/s12993-015-0082-8.

# Costes intangibles de la dependencia alcohólica desde la perspectiva de los pacientes y sus familiares: un estudio de valoración contingente

## *Intangible costs of alcohol dependence from the perspective of patients and their relatives: A contingent valuation study*

JACINTO MOSQUERA NOGUEIRA\*, EVA RODRÍGUEZ-MÍGUEZ\*\*.

\* Physician. Alcohol Unit of Vigo (Galician Health Service). Spain. \*\* Economist. Department of Applied Economics. University of Vigo. Spain

### Resumen

La dependencia alcohólica produce múltiples problemas no sólo a la persona que la padece sino también a su entorno. En este estudio se utiliza la valoración contingente para valorar los efectos intangibles de la dependencia alcohólica, desde la perspectiva de las personas directamente implicadas: pacientes y familiares. Se ha entrevistado a 145 pacientes y 61 familiares. Los efectos intangibles de la dependencia alcohólica se obtienen a partir de la disponibilidad a pagar por un hipotético tratamiento para la dependencia, ante dos escenarios de éxito (50% y 100%). La disponibilidad a pagar media mensual de la población alcohólica es de 129€ y 168€, respectivamente, por los tratamientos con un 50% y un 100% de éxito. La disponibilidad de los familiares es mayor en ambos escenarios (307€ y 420€, respectivamente), lo cual podría ser explicado por su mayor percepción de los problemas familiares, laborales y de salud generados por la dependencia alcohólica. El análisis de regresión realizado muestra que la eficacia del tratamiento, la renta personal y tener un deterioro moderado de la salud influyen positivamente en la disponibilidad a pagar de los pacientes, e influye negativamente estar desanimado y deprimido. Los resultados de este estudio pueden ser aplicados a estudios de evaluación económica cuyo objetivo es medir los beneficios de programas destinados a reducir la prevalencia de la dependencia alcohólica. Los costes intangibles estimados pueden ser añadidos a los costes directos e indirectos habitualmente utilizados.

*Palabras clave:* Alcohol; Dependencia; Familia; Valoración contingente; Disposición a pagar.

### Abstract

Alcohol dependence causes multiple problems not only for the person suffering dependence but also for others. In this study, the contingent valuation method is proposed to measure the intangible effects of alcohol dependence from the perspective of the persons directly involved: the patients and their relatives. Interviews were conducted with 145 patients and 61 relatives. Intangible effects of alcohol dependence were determined based on willingness to pay for a hypothetical treatment for dependence, with different success scenarios (50% and 100%). The mean monthly willingness to pay among the alcohol-dependent population was €129 and €168, respectively, for the treatments with 50% and 100% success. The willingness to pay of relatives was greater in both scenarios (€307 and €420, respectively), which could be explained by their greater perception of the family, labour, and health problems resulting from alcohol dependence. Regression analysis showed that patients' willingness to pay is positively related to treatment efficacy, personal income and moderate health deterioration, and negatively related to feeling discouraged and depressed. The results from this study can be applied to economic valuation studies that aim to measure the benefits of programs intended to reduce the prevalence of alcohol dependence. The intangible costs estimated can be added to the direct and indirect costs commonly used.

*Keywords:* Alcohol; Dependence; Family; Contingent valuation; Willingness to pay.

*Recibido:* Abril 2015; *Aceptado:* Junio 2016.

#### Enviar correspondencia a:

Jacinto Mosquera Nogueira. C/Escultor Gregorio Fernández, 8 bajo. 36204 Vigo.  
jacinto.mosquera.nogueira@sergas.es

**E**l consumo excesivo de bebidas alcohólicas es muy prevalente. Se estima que cerca del 15% de la población europea consume alcohol excesivamente (Rehm et al., 2004) y entre el 1.2 – 3% padece dependencia alcohólica (Anderson y Baumberg, 2006; Rehm, Rehm, Shield, Gmel y Gual, 2013). Los efectos del consumo excesivo de alcohol tiene innumerables costes económicos directos e indirectos (Anderson et al., 2006; Baumberg, 2010). Los costes directos hacen referencia a gastos que se hubieran podido emplear para cosas más productivas, principalmente los costes derivados de mayores gastos médicos (Johansson et al., 2006). Los costes indirectos se refieren, principalmente, a la pérdida de recursos causada por la menor participación en el mercado de trabajo y la menor productividad de los trabajadores con problemas de alcohol (Petersen et al., 2005).

La dependencia alcohólica también tiene numerosos costes intangibles, o no-financieros, tales como una menor esperanza de vida y una calidad de vida reducida (dolor, sufrimiento, problemas de salud física, etc.), tanto para la persona dependiente como para las personas de su entorno. “Estos costes no son financieros porque no tienen un valor monetario, en el sentido de que no se puede vender o intercambiar el dolor. No obstante, los individuos y la sociedad estarían dispuestos a pagar algo para evitarlos, lo que significa que tienen un valor no-financiero” (Baumberg, 2010). La mayoría de los estudios que han analizado los costes intangibles se centran en los efectos sobre la salud del bebedor en términos de mortalidad (Collins y Lapsley, 2008; John et al., 2013) y de calidad de vida. Una de las medidas de calidad de vida usadas con mayor frecuencia es la de *años de vida ajustados por calidad*. Esta medida se ha aplicado para evaluar tanto el impacto de la dependencia alcohólica (Kraemer et al., 2005; Maheswaran, Petrou, Rees y Stranges, 2013; Petrie, Doran, Shakeshaft y Sanson-Fisher, 2008; Saarni et al., 2007; Sanderson, Andrews, Corry y Lapsley, 2004; Stouthard, Essink-Bot y Bonsel, 2000) como el beneficio de las intervenciones encaminadas a su tratamiento o prevención (Chisholm, Rehm, Van Ommerem y Monteiro, 2004; Corry, Sanderson, Issakidis, Andrews y Lapsley, 2004; Mortimer y Segal, 2005; Parrott, Godfrey, Heather, Clark y Ryan, 2006; UKATT Research Team, 2005). En España, si bien los manuales clínicos proporcionan una amplia descripción de las consecuencias intangibles, pocos estudios se han centrado en la medición de estos efectos. La reciente revisión de García-Pérez et al., (2014) que encontró dos estudios que cuantifican el impacto del alcoholismo en la calidad de vida (Fernández et al., 2010; Grandes, Montoya, Arietaleanizbeaskoa, Arce y Sanchez, 2011) y el estudio de Mosquera y Rodríguez-Míguez (2015) proporcionan nueva evidencia empírica de los efectos de la dependencia alcohólica en la calidad de vida del dependiente y de las personas de su entorno.

Sin embargo, los efectos intangibles sobre el bienestar causados por el alcohol van más allá de los efectos direc-

tos sobre la salud del bebedor. Así, la dependencia alcohólica tiene efectos adicionales sobre el bebedor, tales como el sufrimiento, el aislamiento, los problemas familiares, la exclusión social, etc. Además, esta enfermedad tiene efectos considerables sobre el entorno del bebedor (Laslett et al., 2010). Si bien el alcohol se considera la sustancia adictiva que inflige el mayor daño a los demás (Nutt, King y Phillips, 2010), pocos estudios han analizado estos efectos intangibles. Salvo algunos estudios que han estimado la calidad de vida perdida por los familiares (Jarl et al., 2008; Mosquera et al., 2015), la mayoría de las investigaciones en este campo se centran en la medición de los costes directos e indirectos. Así, las investigaciones se han concentrado en el estudio del síndrome de alcoholismo fetal y el impacto del abuso de alcohol en las víctimas de delitos y de accidentes de tráfico, utilizando el coste de la enfermedad como el método primario de medición (para una revisión de estos estudios, ver Navarro, Doran y Shakeshaft, 2011). La no consideración de los efectos intangibles del consumo de alcohol puede resultar en una subestimación significativa de los efectos de la enfermedad, así como de los beneficios asociados al tratamiento.

Los estudios de valoración contingente que utilizan el método de la disponibilidad a pagar (DAP) han demostrado que es una herramienta útil para la evaluación de los efectos de determinados tratamientos que proporcionan beneficios más allá de la salud. El método DAP permite la valoración de los costes intangibles de la dependencia alcohólica, basada en la cantidad máxima que una persona está dispuesta a pagar para reducir, eliminar o evitar la situación. Esta metodología ha sido ampliamente aplicada en la valoración de las consecuencias para la salud (Byrne, O'Malley y Suarez-Almazor, 2005; Fautrel et al., 2007; Greenberg, Bakhai, Neumann y Cohen, 2004; Gueylard-Chenevier y Leloier, 2005; Pinto-Prades, Farreras y de Bobadilla, 2008), así como en procedimientos clínicos (Bergmo y Wangberg, 2007; Boonen et al., 2005; He et al., 2007; Jimoh, Sofola, Petu y Okorosobo, 2007; Sadri, Mackeigan, Leite y Einarson, 2005; Walsh y Bartfield, 2006; Whyne, Frew y Wolstenholme, 2003; Yasunaga, Ide, Imamura y Ohe, 2006; Unutzer et al., 2003) (para una revisión de estudios antes de 2002, ver Smith, 2003). La aplicación de esta metodología al área de las drogas en general (Bishai et al., 2008; Tang, Liu, Chang y Chang, 2007; Zarkin, Cates y Bala, 2000) y a la dependencia alcohólica en particular ha sido muy limitada. Hasta donde sabemos, sólo dos estudios de valoración contingente publicados han utilizado el método DAP para medir los efectos del consumo abusivo de alcohol. Jeanrenaud and Pellegrini (2008) utilizaron una muestra 236 sujetos de la población general suiza para averiguar la DAP por un tratamiento curativo de la dependencia alcohólica de un hipotético familiar conviviente. Petrie, Doran y Shakeshaft (2011) utilizaron una muestra de la población general australiana para averiguar la DAP para reducciones del 10% y del 20% en los

daños causados por el alcohol en la población. Sin embargo, no conocemos ningún estudio que hubiera obtenido la DAP de los propios pacientes o de sus familiares. Puede ser importante, porque hay abundante evidencia empírica que muestra que las preferencias de la población general y de las personas directamente implicadas pueden ser muy diferentes (Brazier et al., 2005; Gabriel et al., 1999; Mann, Brazier y Tsuchiya, 2009; Ubel, Loewenstein y Jepson, 2003).

El objetivo de este estudio es cuantificar los costes intangibles de la dependencia alcohólica, desde la perspectiva de los propios pacientes y de sus familiares en España en 2010. En la línea de los estudios mencionados anteriormente, nuestro estudio aplica el método DAP para estimar estos efectos intangibles en un sentido amplio, no sólo los efectos en la salud. Sin embargo, a diferencia de ellos nuestro estudio mide esos efectos desde la perspectiva de las personas directamente implicadas, quienes fueron personalmente entrevistadas por el primer autor.

## Materiales y métodos

### Muestras

Contactamos con los pacientes y sus familiares en una unidad de tratamiento de alcohol dentro del Servicio Nacional de Salud. Esta unidad trata a pacientes con dependencia alcohólica del área sanitaria de Vigo (España). La muestra de pacientes, quienes cumplían los criterios del DSM-4R para la dependencia alcohólica, incluía a todos los que vinieron a consulta durante dos meses, a partir de enero de 2010. La participación en el estudio era voluntaria y anónima. Los criterios de exclusión eran: negarse a participar en la primera consulta en el centro, intoxicación alcohólica aguda o trastorno mental sin tratar en el momento de la entrevista, y deterioro cognitivo que obstaculizaba la comprensión del cuestionario (en opinión del terapeuta). La muestra de los familiares incluyó a todas las personas que acompañaron a los pacientes a la entrevista el día que se llevó a cabo. Si los pacientes entraron a consulta solos en el momento de inclusión en el estudio, la persona que normalmente les acompañaba (si la hubo) fue contactada por teléfono para invitarle a participar voluntariamente. No había criterio de exclusión salvo el rechazo a participar. Durante el periodo de reclutamiento, 161 pacientes acudieron a consulta. Se excluyeron a dos pacientes por intoxicación alcohólica, dos por enfermedad mental no tratada y seis por deterioro cognitivo. Además, cinco pacientes fueron excluidos de los análisis porque no proporcionaron una DAP. Un sujeto se negó a participar. Sólo en 66 casos, pudimos entrevistar a un familiar (en los restantes casos, no había ningún pariente implicado en el proceso de tratamiento). Un familiar se negó a participar y cuatro fueron excluidos porque no proporcionaron una DAP. El primer co-autor entrevistó personal e independientemente a los participantes,

para abordar los potenciales problemas que pudiesen surgir durante la entrevista.

### Cuestionario

En la primera parte de la entrevista, los participantes fueron informados acerca de la naturaleza voluntaria y anónima de la misma y se obtuvo su consentimiento informado para participar. Al mismo tiempo, se explicó a los participantes que los escenarios propuestos eran hipotéticos y que sus respuestas de ninguna manera influirían en la atención recibida. En la segunda parte de la entrevista, se describió el siguiente escenario a los sujetos:

*“Imagine una situación hipotética, una situación que no es real. Supongamos que hay un nuevo tratamiento para resolver los problemas relacionadas con el alcohol. Este tratamiento no es siempre eficaz. En 5 de cada 10 personas (es decir, la mitad de los pacientes tratados) es eficaz, es decir, dejan de beber alcohol y no desean hacerlo. En la otra mitad de los pacientes, el tratamiento no es eficaz. Los efectos del tratamiento permanecen durante un año. Después de un año, el sujeto tendría que recibir el tratamiento de nuevo con la misma probabilidad de éxito. El tratamiento no es gratis, es decir, no está financiado por el Servicio Nacional de Salud. ¿Cuál es el importe anual máximo que pagarías para recibir tal tratamiento? Piensa tu respuesta con calma. Debes tener en cuenta tu nivel de ingresos. Por favor, ten en cuenta que este pago implicaría renunciar al consumo de otros bienes o reduciría tu capacidad para ahorrar dinero”.*

Además, como proponen Blumenschein, Johannesson, Yokoyama y Freeman (2001), se incluyó una pregunta confirmatoria. Después de que los participantes habían ofrecido las cantidades máximas que estarían dispuestos a pagar por el tratamiento, se les pidió elegir entre dos respuestas: *“Estoy absolutamente seguro de que lo pagaría”* y *“creo que yo pagaría pero no estoy seguro”*. Si optaron por la segunda respuesta, se les pidió que proporcionaran de nuevo la cantidad que estaban seguros de pagar. A continuación, se propuso otro escenario en el que la eficacia del hipotético tratamiento fue del 100%, pero el paciente tendría que seguir el tratamiento indefinidamente, porque de lo contrario sufriría una recaída, volviendo a la situación inicial. Al igual que en el escenario anterior, se preguntó a los participantes cuál era lo máximo que estarían dispuestos a pagar mensualmente, seguido de la pregunta confirmatoria.

En la tercera parte de la entrevista, se les pidió a los participantes una opinión subjetiva sobre las consecuencias de su dependencia alcohólica en cuatro áreas: salud, relaciones familiares, consecuencias laborales, y problemas legales. Las posibles respuestas en cada caso eran fueron *casi ninguna, moderadas/algunas y severas/muchas*. También conocemos la fecha de inicio del tratamiento real así como los niveles de consumo (medidos en unidades de bebida estándar), en un día normal, en esa fecha. Seguidamente, se hicieron las preguntas típicas sociodemográficas a los participantes. Finalmente, se pidió a los pacientes así como a los familiares que

completaran el Short-Form Health Survey (SF-36; Forma Abreviada de Encuesta de Salud), un cuestionario genérico de la calidad de vida relacionada con la salud (información necesaria para otro estudio en curso).

### **Análisis estadístico**

El coste intangible de la dependencia alcohólica se estimó sobre la base de los valores de la media y la mediana proporcionados por los participantes después de la pregunta confirmatoria para los dos escenarios de éxito. A continuación, se realizó una regresión lineal para identificar las variables correlacionadas con la DAP. La variable independiente eran las DAP proporcionadas por los participantes después de la pregunta confirmatoria y las variables explicativas eran las variables que, a priori, podrían estar relacionadas con las DAP. Se utilizó un modelo de regresión con efectos aleatorios para tener en cuenta que los participantes proporcionaban dos respuestas, una para el tratamiento con un 50% de probabilidad de éxito y la otra para el tratamiento con un 100% de probabilidad de éxito.

### **Análisis de validez**

Existe un consenso de que los estudios de valoración contingente, como mínimo, deben mostrar una correlación positiva entre la DAP y el nivel de ingresos. Por ello, el signo del coeficiente de regresión para esta variable se utiliza como la prueba de validez teórica. La falta de literatura previa acerca de la DAP en una población de dependientes del alcohol representa un reto considerable a la formulación de las hipótesis respecto de las restantes variables. En cualquier caso, parece razonable que, ceteris paribus, cuanto peor sean las consecuencias de la dependencia, mayor debería ser la DAP por el tratamiento. Otro resultado esperado es que la DAP sea sensible a la cantidad y/o calidad del bien (Arrow et al., 1993), conocido como sensibilidad a la escala. En nuestro estudio, analizamos si la DAP para el tratamiento con 100% de éxito era o no significativamente mayor que la DAP por el tratamiento con 50% de éxito. La ausencia de apoyo para esta hipótesis plantearía serias dudas sobre la validez de los resultados (Diamond y Haussman, 1994).

La conformidad con los dos análisis precedentes de validez es una condición necesaria pero no suficiente para garantizar la validez de los resultados. La validez de criterio es la más importante prueba de validez, porque analiza hasta qué punto los resultados para un escenario hipotético se ajustan a los obtenidos en una transacción real. Ya que se propuso un tratamiento hipotético en nuestro estudio como un mecanismo para la obtención de los costes intangibles de la dependencia alcohólica, la validez de criterio no se puede poner a prueba. La imposibilidad de poner a prueba la validez de criterio es común a otros estudios de DAP (de hecho, la falta de un verdadero mercado es una de las razones que justifica la realización del estudio de la DAP). Sin embargo, esta prueba es relevante porque las

diferencias entre la DAP en una situación real y una hipotética pueden ser muy grandes. El estudio de Blumenschein et al. (2001) sobre la DAP para un tratamiento de asma encontró que la sobreestimación obtenida del escenario hipotético (en comparación con un escenario de compra real) se corrigió preguntando a los entrevistados si estaban absolutamente seguros de que harían el pago que habían mencionado. Por esta razón, para minimizar la diferencia potencial entre la DAP real y la hipotética, hicimos la pregunta confirmatoria que evalúa la certeza con la que los entrevistados aseguran que pagarían las cantidades que inicialmente proporcionaron.

## **Resultados**

### **Descripción de las muestras**

La tabla 1 resume las características de los 145 pacientes y 61 familiares seleccionados. Los varones predominan en la muestra de pacientes y cerca de la mitad de ellos convive con su cónyuge o una pareja. La media de los ingresos personales es de 766€, y 20 sujetos dijeron que sus ingresos eran de 0€ (en siete casos, los ingresos familiares también eran de 0€). Comparamos la información de la muestra de pacientes para sexo, edad media y educación con la información proporcionada por la institución para todos los pacientes bajo su cuidado, no encontrando diferencias significativas. Más de la mitad de la muestra de parientes la formaban mujeres, cónyuges de la persona dependiente. La tabla 1 muestra el estado emocional (abatido y deprimido) de la persona dependiente durante las últimas cuatro semanas (obtenido del SF-36) y el porcentaje de ellos que tenía apoyo familiar (se considera que el paciente tiene el apoyo de su familia si fue posible contactar con un miembro de la familia para su inclusión en el estudio).

Respecto a la percepción de los entrevistados sobre las consecuencias de la dependencia alcohólica, parece que tanto los pacientes como los familiares coincidieron en que los problemas familiares, seguido de los problemas de salud, eran los más frecuentes. Sin embargo, con la excepción de los problemas legales, los familiares percibían significativamente más problemas que los expresados por los pacientes (esta conclusión se mantiene cuando comparamos la muestra de familiares con la submuestra de 61 pacientes cuyo pariente fue entrevistado).

Todos los datos están disponibles mediante petición al autor de correspondencia.

### **Resultados DAP**

La tabla 2 muestra la media y la mediana de la DAP y la figura 1 proporciona la distribución de la DAP. La DAP media mensual para un tratamiento con 50% de eficacia fue de 135€ después de la primera pregunta y de 129€ después de la pregunta confirmatoria. En 23 casos, la respuesta fue de 0€. La DAP mensual por el tratamiento con 100% de efec-

Tabla 1. Descripción de muestras de pacientes y familiares

		Pacientes (n = 145)	Familiares (n = 61)
Sexo (% varones)		69.66	18.03
Distribución por edad (%)	18 a 29 años	5.59	6.56
	30 a 44 años	30.34	31.15
	45 a 59 años	48.28	39.34
	60 años o mayor	15.86	22.95
Ingresos personales promedios (€/mes)		765.93	854.16
Ingresos familiares promedios (€/mes)		1301.03	1826.57
Nivel de educación (%)	Primaria o menos	66.9	68.85
	Secundaria	25.52	16.39
	Educación superior	7.59	14.75
Vive con pareja (%)		45.52	85.24
Abatido y deprimido (%)	Nada/una parte del tiempo	37.93	50.82
	Algo/la mayor parte/todo el tiempo	62.07	49.18
Consecuencias familiares (%)	Casi ninguna	17.93	8.2
	Moderada/algunos problemas	36.55	31.15
	Grave/muchos problemas	45.52	60.66
Consecuencias en la salud (%)	Casi ninguna	31.03	19.67
	Moderada/algunos problemas	40.69	44.26
	Grave/muchos problemas	28.28	36.07
Consecuencias legales (%)	Casi ninguna	69.66	78.69
	Moderada/algunos problemas	15.86	8.2
	Grave/muchos problemas	14.48	13.11
Consecuencias laborales (%)	Casi ninguna	69.66	52.46
	Moderada/algunos problemas	17.24	22.95
	Grave/muchos problemas	13.10	24.59
Ingesta de alcohol antes del tratamiento (%)	<4 unidades/día (hombres)/ <3 (mujeres)	12.41	
	>4 y <8 (hombres) / >3 y <6 (mujeres)	18.62	
	>8 unidades/día (hombres)/ >6 (mujeres)	68.97	
Duración del tratamiento (meses)	< 4	12.41	
	4 - 6	7.59	
	7 - 12	15.17	
	12 - 24	35.86	
	> 24	28.97	
Tiene apoyo familiar (%)		42.76	
La relación con el dependiente (%)	Cónyuge		67.7
	Hijo/a		4.6
	Hermano/a		10.8
	Progenitores		12.3
	Otro		4.6

tividad fue de 168€, rechazando la existencia de la insensibilidad a la escala. Puesto que sólo un individuo cambió su respuesta después de la pregunta confirmatoria, la DAP final era prácticamente igual que antes. En 22 casos, la respuesta fue de 0€.

Entre los pacientes que no estaban dispuestos a pagar nada, no hay ninguna evidencia de que sus respuestas puedan ser consideradas respuestas de “protesta”. Para empezar, el 55% de los entrevistados con una DAP de cero por el tratamiento con 100% de éxito no tenía ingresos personales y el 29% tampoco tenía ingresos familiares (se las arreglaban con la ayuda de otras personas o de instituciones no

gubernamentales). Estos porcentajes se reducen ligeramente (a 52% y 27%, respectivamente) cuando el tratamiento tenía una tasa de éxito del 50%. Además, si examinamos sólo los participantes que tenían ingresos personales, los ingresos medios son un 23% mayores entre los tenían una DAP positiva, en comparación con aquellos que dieron una respuesta de DAP de cero. Finalmente, los participantes que dieron una DAP de cero mencionan su bajo nivel de ingresos como la razón de esta respuesta. Por ello, creemos que no existe una clara justificación para considerar estas respuestas como respuestas “protesta” y se han incluido en los análisis.

Tabla 2. Valores de la media y la mediana de la disponibilidad para pagar (DAP) mensual para pacientes y familiares

	Pacientes (n = 145)			Familiares (n = 61)		
	Media (error estándar)	Mediana (min, max)	Percentiles 25 y 75	Media (error estándar)	Mediana (min, max)	Percentiles 25 y 75
DAP inicial 50% éxito	135.41 (14.06)	100 (0-1000)	30-200	322.95 (48.70)	200 (0-2000)	80-400
DAP final 50% éxito	128.95 (14.01)	90 (0-1000)	30-150	306.72 (48.87)	200 (0-2000)	55-300
DAP inicial 100% éxito	167.59 (18.05)	100 (0-1000)	30-200	420.25 (65.21)	300 (0-2000)	100-475
DAP final 100% éxito	167.53 (18.05)	100 (0-1000)	30-200	420.25 (65.21)	300 (0-2000)	100-475

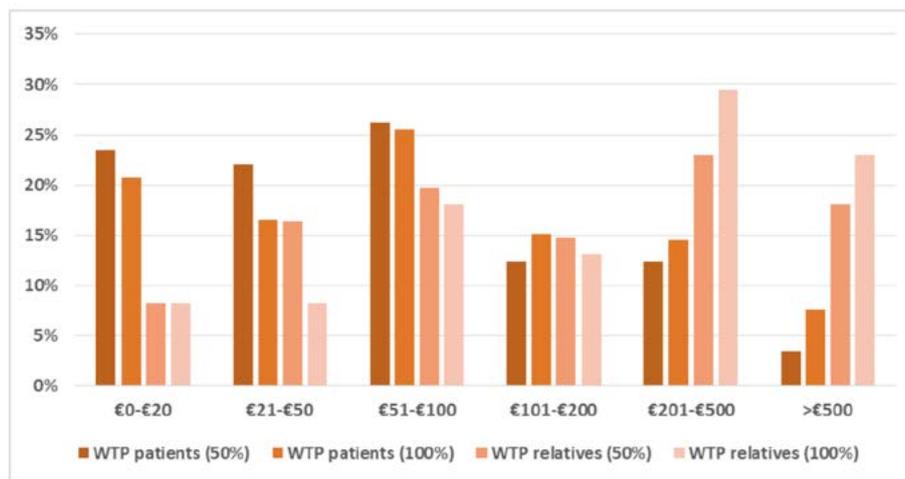


Figura 1. Distribución de la disponibilidad para pagar (DAP)

La DAP para la muestra de los familiares era significativamente mayor, con una DAP media mensual de 307€ cuando la eficacia del tratamiento era del 50% y una DAP media mensual de 420€ cuando la eficacia era del 100%. Sólo cuatro familiares dieron una DAP de cero. La mediana es inferior a la media pero muestra el mismo patrón, con valores mayores para el tratamiento del 100% de éxito que para el tratamiento del 50% de éxito y valoraciones superiores por parte de los familiares que de los pacientes.

### Determinantes de la DAP

La tabla 3 muestra los resultados del análisis de regresión realizado para identificar los posibles determinantes de la DAP de los pacientes. La DAP se correlaciona positivamente con la eficacia del tratamiento (sensibilidad a la escala). En este sentido, los entrevistados estaban dispuestos a pagar 39€ adicionales para un tratamiento que garantizara el éxito, en comparación con uno con sólo un 50% de tasa de éxito. Los ingresos personales también correlacionaban positivamente con la DAP, apoyando la validez teórica de los resultados. La DAP también estaba positivamente relacionada con el apoyo familiar (se pudo contactar con un familiar implicado en el tratamiento) y negativamente con sentirse abatido y deprimido durante las últimas cuatro semanas.

Respecto a los efectos del alcoholismo en la salud, se ha encontrado que las personas para quienes la dependencia alcohólica ha causado problemas moderados de salud estaban dispuestas a pagar 108€ más que las personas que apenas tenían problemas de salud. Sin embargo, cuando la dependencia alcohólica había causado graves problemas de salud, la DAP, si bien positiva, no era significativa. En todo caso, el resultado que a priori podría parecer el más sorprendente es la correlación negativa entre la presencia de graves problemas familiares y la DAP. Este resultado, combinado con el hecho de que la DAP se relaciona negativamente con el sentimiento de abatimiento y depresión, puede estar relacionado con la influencia de las expectativas de autoeficacia del sujeto. En otras palabras, para pagar más por un tratamiento, debe haber algún grado de optimismo acerca de la posibilidad de éxito, que podría ser menos plausible en situaciones familiares muy deterioradas. Sin embargo, estos resultados se mantienen incluso para el tratamiento con el 100% de probabilidad de éxito, lo que puede indicar una motivación limitada para mejorar la vida entre los pacientes en situaciones muy deterioradas.

La variable "ingesta de alcohol" (véase la tabla 1) ha sido excluida del análisis de regresión porque se refiere a la fecha de inicio del tratamiento real, lo cual no es representativo de la situación actual. En cualquier caso, se estimó la

Tabla 3. *Determinantes de la disposición mensual a pagar (DAP)*

	Coefficiente	Valor P	95% IC
Eficacia del tratamiento (Ref. 50%)	38.59	.001	22.67 – 54.50
Sexo (Ref. hombre)	1.90	.955	-63.86 – 67.65
Edad	-1.23	.430	-4.29 – 1.83
Educación (Ref. primaria o menos)			
Secundaria	-2.55	.944	-73.26 – 68.16
Universidad	5.43	.927	-110.97 – 121.82
Ingresos personales mensuales	0.10	.001	0.04 – 0.15
Consecuencias para la salud (ref. casi ninguna)			
Moderadas/algunas	108.29	.002	40.71 – 175.87
Graves/muchas	23.98	.562	-57.08 – 105.03
Consecuencias para la familia (ref. casi ninguna)			
Moderadas/algunas	-64.27	.138	-149.23 – 20.69
Graves/muchas	-70.97	.099	-155.42 – 13.47
Consecuencias legales (ref. casi ninguna)			
Moderadas/algunas	-8.42	.855	-98.78 – 81.94
Graves/muchas	25.05	.591	-66.32 – 116.42
Consecuencias Laborales (Ref. casi ninguna)			
Moderadas/algunas	-24.80	.580	-112.77 – 63.14
Graves/muchas	-7.02	.888	-104.96 – 90.92
Abatido y deprimido (ref. ninguno /-Un poco)	-74.56	.015	-134.63 – -14.50
Duración del tratamiento	-0.46	.769	-3.54 – 2.62
Tiene apoyo de la familia (Ref. sin apoyo)	54.34	.077	-5.90 – 114.58
Constante	151.06	.173	-66.08 – 368.20

Nota. R<sup>2</sup> = 0,265. Número de participantes, 145; número observaciones, 290

regresión con esta variable y no era significativa, obteniendo resultados similares en el resto de las variables. Se estimó también el modelo excluyendo a los pacientes que no tenían ingresos personales. Se obtuvieron resultados similares respecto al signo y la significación de los parámetros, salvo que las *consecuencias familiares severas* no eran significativas ( $p = .127$ ).

Los resultados de la regresión realizada sobre los datos de los familiares (no se muestran) indican que ninguna de las variables examinadas influye significativamente en la DAP, a excepción de la probabilidad de éxito y los ingresos (ambos significativos en el nivel del 5% de éxito). En cualquier caso, debemos ser muy cautelosos con estos resultados, dado el tamaño pequeño de la muestra de los parientes.

## Discusión

El objetivo de este estudio era obtener una valoración monetaria de los costes intangibles de la dependencia alcohólica a través de un estudio de valoración contingente llevado a cabo con los pacientes y sus familiares. Si bien, hasta donde nosotros sabemos, no se había realizado ningún estudio previo de estas características, el estudio con la mayor similitud al nuestro es el de Jeanrenaud et al. (2007), llevado a cabo con una muestra de la población general suiza. Los

autores encontraron que la DAP media por un tratamiento curativo para la dependencia alcohólica de un hipotético familiar conviviente representaba aproximadamente el 7% del promedio mensual de los ingresos de la unidad familiar, un porcentaje que es significativamente inferior al obtenido en nuestra muestra de familiares (23% de los ingresos). Esta diferencia puede reflejar la discrepancia entre imaginar que uno tiene un pariente alcohólico y realmente tenerlo. Nuestra muestra de pacientes también ofrece, en términos relativos, una mayor DAP (13% de los ingresos familiares) que la de la población Suiza.

Las DAP inferiores para los dependientes del alcohol que para sus familiares podría tener diferentes explicaciones. Primero, los ingresos de los pacientes eran menores que los ingresos de los parientes y por lo tanto es de esperar que la DAP fuese inferior. Sin embargo, encontramos que dichas diferencias son muy grandes. Se debe considerar que, mientras que los ingresos personales de los familiares es un 11% mayor que los de los pacientes, la DAP es más del doble para los dos escenarios. Segundo, las diferencias en la percepción de los problemas generados por la dependencia (los familiares perciben estos problemas como significativamente más severos que los propios dependientes) podrían reflejar otra parte importante de estas diferencias. En otras palabras, estas diferencias podrían estar motivadas en parte

por diferencias en la ganancia percibida en bienestar. Por último, hay evidencia de que los individuos pueden estar dispuestos a pagar más para evitar un riesgo o tratar la enfermedad de un familiar que para proteger su propia salud (Amin y Khondoker, 2004; Viskusi, Magat y Huber, 1987).

Es discutible si la DAP obtenida está capturando únicamente los costes intangibles, como era nuestro objetivo, o, por el contrario, también está reflejando los costes tangibles (directos o indirectos). Ya que España tiene un sistema de salud pública que requiere un copago mínimo para los servicios, se supone que el coste directo incurrido por el tratamiento de la dependencia no fue incorporado por los entrevistados (o, si es así, sólo marginalmente). Sin embargo, la DAP bien podría estar capturando parte de los costes indirectos resultantes de la pérdida de productividad (pérdida de empleo, menos ingresos por absentismo, pensión de invalidez prematura, etc.). Si bien no sabemos si los participantes consideraron estos efectos cuando dieron su DAP, tenemos información que sugiere que cualquier influencia que pudiera haber tenido era pequeña. Es decir, sólo un 13% de los pacientes consideraba que el consumo de alcohol había tenido consecuencias graves en su trabajo (si bien este valor aumentó a un 26% cuando consideramos las opiniones de los familiares).

Hacemos hincapié en la falta de una correlación positiva mayor entre la gravedad de las consecuencias de la dependencia alcohólica y la DAP. Los resultados sugieren que los pacientes con problemas graves dan una DAP significativamente menor que los que tienen problemas moderados. Estos resultados se relacionan con fenómenos muy relevantes para el tratamiento de toxicomanías como, por ejemplo, la percepción de la autoeficacia (Burling, Reilly, Motzen y Ziff, 1989). La autoeficacia tiene que ver con la percepción que el adicto/a tiene de sus posibilidades de éxito y, obviamente, cuanto mayor sean las probabilidades, más estará dispuesto/a a pagar. Es más probable que esto entre en juego para pacientes con problemas menos graves (en las fases muy iniciales, con mayor control de la situación, etc.) y más animados que para pacientes con más problemas que pueden haber fracasado en intentos anteriores de curación o para pacientes que se han adaptado a su situación. La influencia potencial de estos aspectos es evidente en el escenario del 50% de éxito (los pacientes pueden percibir su probabilidad personal como mayor o menor que la que se ha dado). Sin embargo, los análisis de regresión secundarios indican que estos resultados sólo se mantienen cuando se consideran las respuestas referidas al escenario del 100% de éxito. Consecuentemente, factores como una menor percepción de la gravedad del problema por pacientes con problemas más graves (y probablemente una adicción más severa) pueden tener una mayor repercusión en estos resultados. Nuestro estudio sugiere que hay mayor disposición a ser tratado entre sujetos alcohólicos en los estadios menos evolucionados de dependencia alcohólica, con apoyo familiar, animados,

y cuando no se asocia un gran número de problemas secundarios.

Nuestros resultados tienen varias limitaciones. Primero, nuestra muestra de personas con dependencia alcohólica es pequeña y no procede de la población general, lo que podría producir sesgo de selección. Si existe sesgo de selección, no sabemos en qué dirección alteraría la composición de la muestra. Podría haber un sesgo hacia sujetos con dependencia alcohólica más grave, como sería el caso de los que vienen a un centro especializado en el tratamiento de alcoholismo. Sin embargo, el sesgo también podría provenir de la exclusión de pacientes con patología muy severa vinculada en muchos casos a situaciones de exclusión social, que no acuden a tratamiento. En cualquier caso, nuestra muestra tiene algunas ventajas con respecto a una muestra extraída de la población general. Por un lado, nuestro método de reclutamiento garantiza que todos los pacientes entrevistados son dependientes del alcohol, diagnosticados por un especialista. Por otro lado, el tipo de contacto (dentro de una unidad de tratamiento de alcoholismo) y el formato de la entrevista (entrevista directa en vez de un correo electrónico o una entrevista telefónica) proporcionan una tasa de respuesta y un porcentaje de cuestionarios válidos muy elevados en comparación con los que habitualmente se encuentran en este tipo de estudio (Petrie et al., 2008; Saarni et al., 2007), evitando el sesgo que una baja tasa de respuesta podría causar.

Segundo, una porción considerable de los pacientes no tiene familiares comprometidos con el tratamiento. Esto dio lugar a una muestra especialmente pequeña de parientes y podría introducir sesgos de selección que son difíciles de evaluar. Además, el pequeño tamaño de la muestra de familiares puede haber contribuido al resultado que, entre las variables medidas, sólo los ingresos y la probabilidad de éxito del tratamiento influenciaron la DAP. Otra posible limitación es el diseño de las preguntas. Puesto que uno de los escenarios propuso una tasa de curación del 100%, es posible que los valores de DAP obtenidos estén fuertemente condicionados por las restricciones presupuestarias. Obviamente, cualquier estudio de la DAP se enfrenta a una restricción de presupuesto. Cuando los participantes tienen que indicar cuánto pagarían por un bien, esta cantidad está limitada por sus ingresos y por lo que quieren consumir con los restantes activos. El problema se presenta cuando el beneficio es tan grande que el valor que los participantes asignan al bien supera sus ingresos produciendo una subestimación del beneficio o una insensibilidad de los valores de la DAP a los cambios en la cantidad del bien. Para evitar esto, el alcance del bien objeto de valoración a menudo se reduce con la introducción de, por ejemplo, la probabilidad de obtener el bien de menos del 100%. En nuestro estudio, se propuso un escenario adicional en el que la probabilidad de éxito era del 50%. El resultado es que los participantes estaban dispuestos a pagar 30% más para garantizar el éxito

del tratamiento (37% más en el caso de familiares). Ya que las diferencias son significativas, creemos que, al menos en la primera pregunta (50% éxito), no se agotó la DAP de los participantes, porque en la segunda pregunta, la cantidad incrementó. La restricción impuesta por la curación del 100% de éxito es difícil de evaluar. En cualquier caso, nuestros resultados están de acuerdo con la literatura. El estudio de Neuman y Johannesson (1994), por ejemplo, analizando la DAP para un tratamiento de fertilización in vitro, encontró que las participantes estaban dispuestas a pagar entre un 37% y un 47% más (dependiendo de la perspectiva) por un programa que garantizaba un 100% de éxito que por uno que sólo tenía un 50% de probabilidad de éxito.

Finalmente, la DAP obtenida podría estar influenciada por el formato de pregunta abierta utilizado. Este formato es especialmente conveniente cuando el tamaño de la muestra es pequeño (Carson y Hanemann, 2005), como en nuestro estudio. Sin embargo, hay evidencia empírica de que los tipos de técnicas de elicitación pueden influir en los valores estimados. La literatura relevante indica que los valores obtenidos con un formato abierto o de tarjeta de pago a menudo son inferiores a los resultados de opciones dicotómicas (Gyrd-Hansen, Jensen y Kjaer, 2014). Además, en el área de servicios de salud, se ha encontrado que el formato abierto, comparado con el formato de tarjeta de pago, o produce valoraciones más bajas (Whynes et al., 2003; Donaldson, Thomas y Torgerson, 1997) o no produce diferencias significativas (Gyrd-Hansen et al., 2014). Estos resultados sugieren que nuestro estudio estaría proporcionando valoraciones conservadoras de los costes intangibles de la dependencia alcohólica.

Los resultados obtenidos pueden ser utilizados—con todas las precauciones necesarias dadas las limitaciones mencionadas—en el área de valoración económica, específicamente en estudios de análisis de coste-beneficio. Nuestro estudio proporciona un rango de valores que pueden utilizarse para acercarse a los beneficios derivados de programas centrados en la prevención, tratamiento, o curación de la dependencia alcohólica. Sin embargo, la selección de un solo valor no es fácil, ya que hay que decidir si utilizar los valores de la media o la mediana, los resultados del escenario del 100% o del 50% de éxito (en el último escenario, se asume que el beneficio de curar la dependencia es dos veces el valor proporcionado), o, finalmente, las respuestas de los familiares o de los pacientes. Dependiendo de esta decisión, el valor anual para curar un caso de dependencia alcohólica podría oscilar entre 1200€—la mediana proporcionada por los pacientes para una tasa de curación del 100%—hasta 7361€, el doble de la DAP media proporcionada por los familiares para una tasa de curación del 50%. Sugerimos que el beneficio anual de curar (o prevenir) un caso de dependencia alcohólica debería calcularse inicialmente mediante el uso de los valores promedios del escenario del 50% de éxito (3095€ desde la perspectiva de

los pacientes y 7361€ desde la perspectiva de los familiares), con un análisis posterior de la sensibilidad utilizando los restantes valores. La razón de esta elección es que el análisis coste-beneficio generalmente utiliza valores promedios y nosotros asumimos que los valores estimados para el escenario de curación del 100% podrían ser fuertemente restringidos por las restricciones presupuestarias de los participantes. En cualquier caso, estos valores deben tomarse con cautela. Este estudio muestra una metodología para evaluar los costes intangibles y proporciona una primera aproximación a estos valores, pero nuestros hallazgos deben ser validados por estudios futuros con muestras mayores y en otros contextos.

Este estudio sugiere que el enfoque de valoración contingente puede ser un método adecuado para la medición de los costes intangibles derivados de dependencia alcohólica, desde la perspectiva de pacientes y de familiares. Los resultados muestran que las valoraciones obtenidas son muy diferentes, dependiendo de la perspectiva tomada. Si bien una vasta literatura en el área de valoración económica muestra las diferencias entre las perspectivas de los pacientes y la población general, estos resultados añaden nueva evidencia empírica con respecto a las disparidades entre pacientes y familiares. En nuestra opinión, las investigaciones futuras en la medición de los efectos intangibles de la dependencia alcohólica en particular y de drogas en general deben estudiar estas diferencias en mayor profundidad. Ya que los pacientes dependientes pueden distorsionar la verdadera magnitud del problema, la perspectiva de los familiares podría ser especialmente relevante en ese contexto.

## Agradecimientos

Agradecemos la ayuda prestada por los trabajadores de la Unidad de Alcohol de Vigo en el reclutamiento de los pacientes. También agradecemos a todos los pacientes y sus familias que contribuyeron con su tiempo a este estudio. Agradecemos el apoyo financiero del Ministerio Español de Ciencia e Innovación (ECO2015-69334-R) y del Gobierno Regional de Galicia (10SEC300038PR y ECOBAS [AGRUP2015/08]).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés en la investigación.

## Referencias

Amin, M. y Khondoker, F. (2004). A contingent valuation study to estimate the parental willingness-to-pay for childhood diarrhea and gender bias among rural households in India. *Health Research Policy and Systems*, 2, 1359-1386. doi:10.1186/1478-4505-2-3.

- Anderson, P. y Baumberg, B. (2006). *Alcohol in Europe*. London: Institute of Alcohol Studies. Recuperado de [http://ec.europa.eu/health-eu/news\\_alcoholineurope\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health-eu/news_alcoholineurope_en.htm).
- Arrow, K., Solow, R., Portney, P. R., Leamer, E. E., Radner, R. y Schuman, H. (1993). Report of the NOAA Panel on Contingent Valuation. *Federal Register* 58, 4602-4614.
- Baumberg, B. (2010). *Best practice in estimating the costs of alcohol—Recommendations for future studies*. WHO Regional Office for Europe. Recuperado de [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/112896/E93197.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/112896/E93197.pdf).
- Bergmo, T. S. y Wangberg, S. C. (2007). Patients' willingness to pay for electronic communication with their general practitioner. *The European Journal of Health Economics*, 8, 105-110. doi:10.1007/s10198-006-0014-5.
- Bishai, D., Sindelar, J., Ricketts, E. P., Huettner, S., Cornelius, L., Lloyd, J. J., ... Strathdee, S. A. (2008). Willingness to pay for drug rehabilitation: implications for cost recovery. *Journal of Health Economics*, 27, 959-972. doi:10.1016/j.jhealeco.2007.11.007.
- Blumenschein, K., Johannesson, M., Yokoyama, K. y Freeman, P. (2001). Hypothetical versus real willingness to pay in the health care sector: results from a field experiment. *Value in Health*, 4, 79-79. doi:10.1046/j.1524-4733.2001.40202-36.x.
- Boonen, A., Severens, J. L., Van Tubergen, A., Landewé, R., Bonsel, G., Van der Heijde, D. y van der Linden, S. (2005). Willingness of patients with ankylosing spondylitis to pay for inpatient treatment is influenced by the treatment environment and expectations of improvement. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 1650-1652. doi:10.1136/ard.2005.038786.
- Brazier, J., Akehurst, R., Brennan, A., Dolan, P., Claxton, K., McCabe, C., ... Tsuchiya, A. (2005). Should patients have a greater role in valuing health states?. *Applied Health Economics and Health Policy*, 4, 201-208. doi:10.2165/00148365-200504040-00002.
- Burling, T. A., Reilly, P. M., Moltzen, J. O. y Ziff, D. C. (1989). Self-efficacy and relapse among inpatient drug and alcohol abusers: a predictor of outcome. *Journal of Studies on Alcohol*, 50, 354-360. doi:10.15288/jsa.1989.50.354.
- Byrne, M. M., O'Malley, K. y Suarez-Almazor, M. E. (2005). Willingness to pay per quality-adjusted life year in a study of knee osteoarthritis. *Medical Decision Making*, 25, 655-666. doi:10.1177/0272989X05282638.
- Carson, R. T. y Hanemann, W. M. (2005). Contingent Valuation. In K. G. Maler & J. R. Vincent (Eds.), *the Handbook of Environmental Economics: Valuing Environmental Changes* (Vol. 2), pp 821-920. Elsevier.
- Chisholm, D., Rehm, J., Van Ommeren, M. y Monteiro, M. (2004). Reducing the global burden of hazardous alcohol use: a comparative cost-effectiveness analysis. *Journal of Studies on Alcohol*, 65, 782-793. doi:10.15288/jsa.2004.65.782.
- Collins, D. J. y Lapsley, H. M. (2008). *The avoidable costs of alcohol abuse in Australia and the potential benefits of effective policies to reduce the social costs of alcohol* (pp. 1-51). Australian Government Department of Health & Ageing. Recuperado de <http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/content/mono70>.
- Corry, J., Sanderson, K., Issakidis, C., Andrews, G. y Lapsley, H. (2004). Evidence-based care for alcohol use disorders is affordable. *Journal of Studies on Alcohol*, 65, 521-529. doi:10.15288/jsa.2004.65.521.
- Diamond, P. A. y Hausman, J. A. (1994). Contingent valuation: Is some number better than no number?. *The Journal of Economic Perspectives*, 8, 45-64. doi:10.1257/jep.8.4.45.
- Donaldson, C., Thomas, R. y Torgerson, D. J. (1997). Validity of open-ended and payment scale approaches to eliciting willingness to pay. *Applied Economics*, 29, 79-84. doi:10.1080/000368497327425.
- Fautrel, B., Clarke, A. E., Guillemin, F., Adam, V., St-Pierre, Y., Panaritis, T., ... Penrod, J. R. (2007). Costs of rheumatoid arthritis: new estimates from the human capital method and comparison to the willingness-to-pay method. *Medical Decision Making*, 27, 138-150. doi:10.1016/j.healthpol.2008.12.011.
- Fernández, A., Saameño, J. Á. B., Pinto-Meza, A., Luciano, J. V., Autonell, J., Palao, D., ... Serrano, A. (2010). Burden of chronic physical conditions and mental disorders in primary care. *The British Journal of Psychiatry*, 196, 302-309. doi:10.1192/bjp.bp.109.074211.
- Gabriel, S. E., Kneeland, T. S., Melton, L. J., Moncur, M. M., Ettinger, B. y Tosteson, A. N. (1999). Health-related Quality of Life in Economic Evaluations for Osteoporosis Whose Values Should We Use?. *Medical Decision Making*, 19, 141-148. doi:10.1007/s00198-008-0743-7.
- García-Pérez, L., Aguiar-Ibáñez, R., Pinilla-Domínguez, P., Arvelo-Martín, A., Linertová, R. y Rivero-Santana, A. (2014). Revisión sistemática de utilidades relacionadas con la salud en España: el caso de la salud mental. *Gaceta Sanitaria*, 28, 77-83.
- Grandes, G., Montoya, I., Arietaleanizbeaskoa, M. S., Arce, V. y Sanchez, A. (2011). The burden of mental disorders in primary care. *European Psychiatry*, 26, 428-435.
- Greenberg, D., Bakhai, A., Neumann, P. J. y Cohen, D. J. (2004). Willingness to pay for avoiding coronary restenosis and repeat revascularization: results from a contingent valuation study. *Health Policy*, 70, 207-216. doi:10.1016/j.healthpol.2004.03.002.
- Gueylard-Chenevier, D. G. y LeLorier, J. (2005). A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children. *Pharmacoeconomics*, 23, 1243-1255. doi:10.1186/1477-7525-8-75.
- Gyrd-Hansen, D., Jensen, M. L. y Kjaer, T. (2014). Framing the willingness-to-pay question: Impact on response pat-

- terns and mean willingness to pay. *Health Economics*, 23, 550-563. doi:10.1002/hec.2932.
- He, M., Chan, V., Barua, E., Gilbert, D., Frick, K. D. y Congdon, N. (2007). Willingness to pay for cataract surgery in rural Southern China. *Ophthalmology* 114, 411-416. doi:10.1016/j.ophtha.2006.09.012.
- Jarl, J., Johansson, P., Eriksson, A., Eriksson, M., Gerdtham, U. G., Hemström, Ö., ... Room, R. (2008). The societal cost of alcohol consumption: an estimation of the economic and human cost including health effects in Sweden, 2002. *The European Journal of Health Economics*, 9, 351-360. doi:10.1007/S10198-007-0082-1
- Jeanrenaud, C. y Pellegrini, S. (2007). Valuing intangible costs of alcohol dependence: A contingent valuation study. *Revue d'Economie Politique*, 117, 813-825. doi:10.3917/redp.175.0813.
- Jimoh, A., Sofola, O., Petu, A. y Okorosobo, T. (2007). Quantifying the economic burden of malaria in Nigeria using the willingness to pay approach. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 5, 1. doi:10.1186/1478-7547-5-6.
- Johansson, P., Jarl, J., Eriksson, A., Eriksson, M., Gerdtham, U. G., Hemström, Ö., ... Room, R. (2006). *The social costs of alcohol in Sweden 2002*. Stockholms Universitet, Centrum för socialvetenskaplig alkohol-och drogforskning (SoRAD). doi:10.1007/S10198-007-0082-1.
- John, U., Rumpf, H. J., Bischof, G., Hapke, U., Hanke, M. y Meyer, C. (2013). Excess Mortality of Alcohol-Dependent Individuals After 14 Years and Mortality Predictors Based on Treatment Participation and Severity of Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37, 156-163. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01863.x.
- Kraemer, K. L., Roberts, M. S., Horton, N. J., Palfai, T., Samet, J. H., Freedner, N., ... Saitz, R. (2005). Health utility ratings for a spectrum of alcohol-related health states. *Medical Care*, 43, 541-550. doi:10.1097/01.mlr.0000163644.97251.14.
- Laslett, A. M., Catalano, P., Chikritzhs, T., Dale, C., Doran, C., Ferris, J., ... Room, R. (2010). The range and magnitude of alcohol's harm to others. *AER Centre for Alcohol Policy Research, Turning Point Alcohol and Drug Centre, Eastern Health: Fitzroy, Victoria*.
- Maheswaran, H., Petrou, S., Rees, K. y Stranges, S. (2013). Estimating EQ-5D utility values for major health behavioural risk factors in England. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67, 172-180. doi:10.1136/jech-2012-201019.
- Mann, R., Brazier, J. y Tsuchiya, A. (2009). A comparison of patient and general population weightings of EQ-5D dimensions. *Health Economics*, 18, 363-372. doi:10.1002/hec.1362.
- Mortimer, D. y Segal, L. (2005). Economic evaluation of interventions for problem drinking and alcohol dependence: cost per QALY estimates. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 549-555. doi:10.1093/alcalc/agh192
- Mosquera J. y Rodríguez-Míguez, E. (2015). Using the SF-6D to measure the impact of alcohol dependence on health-related quality of life. *The European Journal of Health Economics*, 16, 347-356. doi:10.1007/s10198-014-0627-z.
- Navarro, H. J., Doran, C. M. y Shakeshaft, A. P. (2011). Measuring costs of alcohol harm to others: A review of the literature. *Drug and alcohol dependence*, 114, 87-99. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.009.
- Neumann, P. J. y Johannesson, M. (1994). The willingness to pay for in vitro fertilization: a pilot study using contingent valuation. *Medical Care*, 32, 686-699. doi:10.1186/1472-6963-8-261.
- Nutt, D. J., King, L. A. y Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376, 1558-1565. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6.
- Parrott, S., Godfrey, C., Heather, N., Clark, J. y Ryan, T. (2006). Cost and outcome analysis of two alcohol detoxification services. *Alcohol and Alcoholism*, 4, 84-91 doi:10.1093/alcalc/agh236.
- Petersen, S., Peto, V., Rayner, M., Leal, J., Luengo-Fernández, R. y Gray, A. (2005). European cardiovascular disease statistics: 2005 edition. (pp 70-72). British Heart Foundation. Department of Public Health, University of Oxford.
- Petrie, D., Doran, C. y Shakeshaft, A. (2011). Willingness to pay to reduce alcohol-related harm in Australian rural communities. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 11, 351-363. doi:10.1586/erp.11.28.
- Petrie, D., Doran, C., Shakeshaft, A. y Sanson-Fisher, R. (2008). The relationship between alcohol consumption and self-reported health status using the EQ5D: evidence from rural Australia. *Social Science & Medicine*, 67, 1717-1726. doi:10.1016/j.socscimed.2008.09.017 .
- Pinto-Prades, J. L., Farreras, V. y de Bobadilla, J. F. (2008). Willingness to pay for a reduction in mortality risk after a myocardial infarction: an application of the contingent valuation method to the case of eplerenone. *The European Journal of Health Economics*, 9, 69-78. doi:10.1007/s10198-007-0041-x.
- Rehm, J., Room, R., Monteiro, M., Gmel, G., Graham, K., Rehn, T.,... Jernigan, D. (2004). Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease due to selected major risk factors, World Health Organization. Retrieved at: [www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0959-1108.pdf](http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0959-1108.pdf).
- Rehm, J., Rehm, M., Shield, K., Gmel, G. y Gual, T. (2013). Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones*, 25, 11-18.. doi:10.1186/1747-597X-8-21.
- Saarni, S. I., Suvisaari, J., Sintonen, H., Pirkola, S., Koskinen, S., Aromaa, A. y Lönnqwist, J. (2007). Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general

- population survey. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 326-332. doi:10.1016/j.comppsy.2008.06.003.
- Sadri, H., MacKeigan, L. D., Leiter, L. A. y Einarson, T. R. (2005). Willingness to pay for inhaled insulin. *Pharmacoeconomics*, 23, 1215-1227. doi:10.1016/j.sapharm.2008.10.001.
- Sanderson, K., Andrews, G., Corry, J. y Lapsley, H. (2004). Using the effect size to model change in preference values from descriptive health status. *Quality of Life Research*, 13, 1255-1264. doi:10.1023/B:QURE.0000037482.92757.82.
- Smith, R. D. (2003). Construction of the contingent valuation market in health care: a critical assessment. *Health Economics*, 12, 609-628. doi:10.1002/hec.755.
- Stouthard, M. E., Essink-Bot, M. L. y Bonsel, G. L. (2000). Disability weights for diseases: a modified protocol and results for a Western European region. *The European Journal of Public Health*, 10, 24-30. doi:10.1093/eurpub/10.1.24-30.
- Tang, C. H., Liu, J. T., Chang, C. W. y Chang, W. Y. (2007). Willingness to pay for drug abuse treatment: results from a contingent valuation study in Taiwan. *Health Policy*, 82, 251-262. doi:10.1016/j.healthpol.2006.09.007.
- Ubel, P. A., Loewenstein, G. y Jepson, C. (2003). Whose quality of life? A commentary exploring discrepancies between health state evaluations of patients and the general public. *Quality of Life Research*, 12, 599-607. doi:10.1023/A:1025119931010.
- UKATT Research Team. (2005). Cost effectiveness of treatment for alcohol problems: findings of the randomised UK alcohol treatment trial (UKATT). *The British Medical Journal*, 331, 544. doi:10.1093/alcalc/agn112.
- Unützer, J., Katon, W. J., Russo, J., Simon, G., Von Korff, M., Lin, E., ... Bush, T. (2003). Willingness to pay for depression treatment in primary care. *Psychiatric Services*, 54, 340-345. doi:10.1176/ps.54.3.340.
- Viscusi, W. K., Magat, W. A. y Huber, J. (1987). An investigation of the rationality of consumer valuations of multiple health risks. *The RAND Journal of Economics*, 18, 465-479.
- Walsh, B. M. y Bartfield, J. M. (2006). Survey of parental willingness to pay and willingness to stay for "painless" intravenous catheter placement. *Pediatric Emergency Care*, 22, 699-703. doi:10.1097/01.pec.0000238743.96606.69.
- Whynes, D. K., Frew, E. y Wolstenholme, J. L. (2003). A comparison of two methods for eliciting contingent valuations of colorectal cancer screening. *Journal of Health Economics*, 22, 555-574. doi:10.1016/S0167-6296(03)00006-7.
- Yasunaga, H., Ide, H., Imamura, T. y Ohe, K. (2006). Benefit evaluation of mass screening for prostate cancer: willingness-to-pay measurement using contingent valuation. *Urology*, 68, 1046-1050. doi:10.1111/j.1442-2042.2009.02293.x.
- Zarkin, G. A., Cates, S. C. y Bala, M. V. (2000). Estimating the willingness to pay for drug abuse treatment: A pilot study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18, 149-159. doi:10.1016/S0740-5472(99)00030-6.

# Relación entre el polimorfismo rs1414334 C/G del gen HTR2C y tabaquismo en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos

## *Relationship between the rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene and smoking in patients treated with atypical antipsychotics*

JOSÉ MARÍA RICO-GOMIS\*, ANTONIO PALAZÓN-BRU\*\*, IRENE TRIANO-GARCÍA\*\*\*, LUIS FABIÁN MAHECHA-GARCÍA\*, ANA GARCÍA-MONSALVE\*\*\*, ANDRÉS NAVARRO-RUIZ\*\*\*, BERTA VILLAGORDO-PEÑALVER\*, ALICIA MARTÍNEZ-HORTELANO\*, VICENTE FRANCISCO GIL-GUILLÉN\*\*.

\* Unidad de Psiquiatría, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España. \*\* Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España. \*\*\* Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España.

### Resumen

En pacientes psiquiátricos, otros autores han encontrado una asociación entre el alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico. Ninguno de ellos ha valorado si este alelo se asocia con el consumo de tabaco, por lo que se decidió realizar un estudio en una región española valorando esta cuestión. Estudio observacional transversal de una muestra de 166 pacientes adultos tratados con antipsicóticos atípicos en 2012-2013. Variable principal: presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Variables secundarias: número de años-paquete (número de cigarrillos al día x número de años fumando ÷ 20), edad, sexo, esquizofrenia, años diagnosticados del trastorno, criterios de síndrome metabólico y SCORE. Se construyó un modelo de regresión logística binaria por pasos para determinar asociaciones entre la variable principal y las variables secundarias del estudio y se calculó su área bajo la curva ROC (ABC). Del total de la muestra, 33 pacientes presentaron el alelo C del polimorfismo analizado (19,9%). El consumo de tabaco medio fue de 11,6 paquetes-año. El modelo multivariante arrojó los siguientes factores asociados al polimorfismo: mayor consumo tabáquico, ser mujer y no tener obesidad abdominal. El ABC fue de 0,706. Se ha encontrado asociación entre un mayor consumo de tabaco a lo largo de los años y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Se necesitan trabajos que corroboren nuestros resultados.

*Palabras clave:* Tabaquismo; Farmacogenética; Alelos; Psiquiatría.

### Abstract

An association has been found between the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene and the metabolic syndrome in psychiatric patients. However, no study has yet evaluated whether this allele is associated with smoking. To assess this issue, therefore, we performed a cross-sectional study with a sample of 166 adult patients treated with atypical antipsychotics in 2012-2013 in a region of Spain. The primary variable was the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene. Secondary variables were the number of pack-years (number of cigarettes per day x number of smoking years ÷ 20), age, gender, schizophrenia, years since diagnosis, metabolic syndrome criteria and SCORE. A stepwise binary logistic regression model was constructed to determine associations between primary and secondary variables and their area under the ROC curve (AUC) was calculated. Of the total sample, 33 patients (19.9%) had the C allele of the polymorphism analyzed. Mean cigarette consumption was 11.6 pack-years. The multivariate analysis showed the following factors as associated with the polymorphism: higher cigarette consumption, being a woman, and not having abdominal obesity. The AUC was 0.706. An association was found between increased cigarette consumption over the years and the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene.

*Keywords:* Smoking; Pharmacogenetics; Alleles; Psychiatry.

*Recibido: Septiembre 2016; Aceptado: Diciembre 2016*

#### Enviar correspondencia a:

Sr. Antonio Palazón-Bru. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Carretera de Valencia - Alicante s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España. Teléfono: +34 965919449. Fax: +34 965919450. E-mail: antonio.pb23@gmail.com

**E**l receptor HTR2C tiene diversas funciones, entre ellas se encuentran la regulación del apetito, homeostasis de la glucosa y también se relaciona con el uso de sustancias psicoactivas. Se ha relacionado con patologías como el trastorno ciclotímico, el suicidio o la eyaculación precoz (*The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre, 2014*).

En lo que se refiere a la literatura existente sobre el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C, ésta se centra en la relación de la presencia del alelo C de este polimorfismo en pacientes psiquiátricos en tratamiento con antipsicóticos y la posible relación con la aparición de síndrome metabólico, valorando tanto cada uno de los componentes de dicho síndrome como el conjunto de los mismos. En los resultados de estos trabajos generalmente se aprecia una asociación a favor entre el alelo C de este polimorfismo y el síndrome metabólico (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemetilä et al., 2015; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). En otras palabras, estos pacientes presentan un mayor riesgo cardiovascular. Por otra parte, hemos de tener en cuenta que existe otro factor de riesgo fundamental en el desarrollo de la patología cardiovascular que no se contempla en los criterios del síndrome metabólico, el cual es el tabaquismo (Conroy et al., 2003; Wilson et al., 1998). Ninguno de los estudios anteriores ha valorado si los pacientes con este alelo tienen una asociación con el consumo de tabaco (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemetilä et al., 2015; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). Ésta es una cuestión relevante, ya que en modelos animales se ha observado como el receptor HTR2C modula la adicción a la nicotina en ratones y por otra parte se ha determinado que la estimulación de los receptores HTR2C reduce la función de la dopamina a nivel mesolímbico (Guy y Fletcher, 2014), disminuyendo los efectos estimulantes de la nicotina (Fletcher, Lê y Higgins, 2008). Teniendo en cuenta la falta de estudios (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemetilä et al., 2015; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012), la posible asociación del tabaquismo con este receptor y que se ha encontrado dependencia al tabaco con otros genes (Barrot, Sánchez, Abellana, Ortega y Gené, 2013; Fletcher et al., 2008; Guy y Fletcher, 2014; Saccone et al., 2007; Verde et al., 2011; Walton, Johnstone, Munafò, Neville y Griffiths, 2001), decidimos realizar un estudio valorando la posible asociación del consumo tabáquico con el alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C en pacientes psiquiátricos con antipsicóticos atípicos. Los resultados aportarán evidencia científica sobre el consumo de sustancias tóxicas por parte de estos pacientes y servirán

para mejorar las directrices clínicas aplicables a patologías duales. Por lo tanto, mejorará el éxito de los tratamientos de cesación tabáquica en esta población (San et al., 2016).

## Métodos

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes fueron debidamente informados y rellenaron un formulario de consentimiento informado antes de participar en este estudio. El Comité de Ética e Investigación del Hospital General Universitario de Elche aprobó el estudio el 20 de noviembre de 2012. Todos los procedimientos siguieron las normas de la Declaración de Helsinki revisadas en el 2004.

### Población estudiada

La población estudiada estaba compuesta de pacientes psiquiátricos tratados con antipsicóticos atípicos en el Departamento de Salud 20 (Hospital General Universitario de Elche). Esta Unidad está ubicada en la Comunidad Valenciana, una región Mediterránea en el sureste de España de aproximadamente 5 millones de habitantes. En esta Unidad, la cobertura sanitaria para pacientes psiquiátricos es universal y gratuita.

### Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional transversal de una muestra de todos los pacientes adultos que acudieron a los servicios de salud mental del Departamento de Salud 20 entre diciembre de 2012 y junio de 2013, y que desearon participar en el estudio voluntariamente. Como criterios de inclusión se exigió que los pacientes tenían que estar diagnosticados por su psiquiatra de al menos una de estas patologías: 1) Esquizofrenia; 2) Trastorno esquizofreniforme; 3) Trastorno psicoafectivo; 4) Otros trastornos de tipo psicótico; 5) Trastorno bipolar que en su tratamiento llevara de forma continuada medicación antipsicótica (American Psychiatric Association, 2000). Además, todos los pacientes tenían que estar en tratamiento con antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, amisulprida, asenapina y paliperidona) durante al menos tres meses. Los pacientes que tomaban estos tipos de medicamentos fueron seleccionados porque el receptor HTR2C está involucrado en su mecanismo de acción, y este gen, a su vez, se asocia con el uso de sustancias psicoactivas (*The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre, 2014*).

### VARIABLES Y MEDIDAS

La variable primaria del estudio fue la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. A cada paciente seleccionado se le extrajo una muestra de sangre venosa (tubo de EDTA). Se aisló ADN genómico purificado de las muestras con capa leucocitaria, usando el

sistema semiautomático QIAcube (Qiagen, Hilden, Alemania) según las instrucciones del fabricante. Se usó el ADN extraído para la genotipificación. El análisis del polimorfismo (rs1414334 C/G) se hizo mediante PCR en tiempo real para discriminación alélica (C\_7455701\_10, *Applied Biosystems*, Madrid, España) con aparatos TaqMan (*Applied Biosystems* 7300) ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1414334](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1414334)). Las variables secundarias fueron: edad (años), sexo, esquizofrenia (sí/no), años desde el diagnóstico del trastorno, número de paquetes-año (número de cigarrillos al día x número de años fumando ÷ 20), criterios de síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensión, HDL-c anormal e insulinoresistencia) y SCORE (%) (Conroy et al., 2003; Grundy et al., 2004). El diagnóstico principal y su duración, edad y sexo se obtuvieron de los historiales médicos de los pacientes. El número de cigarrillos y el tiempo que cada paciente había sido fumador fueron obtenidos mediante entrevista personal. Los criterios de síndrome metabólico se obtuvieron mediante medidas de presión arterial (sistólica y diastólica), analíticas de sangre (colesterol total, HDL-c, triglicéridos y glucemia en ayunas) y la circunferencia abdominal. Dichas medidas se obtuvieron siguiendo las guías clínicas vigentes (American Diabetes Association, 2012; National Institutes of Health, 1998; Mancía et al., 2007; National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002). Finalmente, el SCORE se calculó usando la presión arterial sistólica, edad, sexo, índice aterogénico (colesterol total ÷ HDL-c) y tabaco como variable binaria (fumador/no fumador).

### Tamaño de la muestra

Dado que no se realizó un cálculo de tamaño de muestra a priori, calculamos la potencia estadística que ofrece la muestra recogida en el periodo del estudio: 166 pacientes, de los cuales 33 tenían el alelo C del polimorfismo estudiado. Con el objetivo de estimar un área bajo la curva ROC (ABC) diferente de 0,5, asumiendo un ABC de 0,70 y un nivel de confianza del 95%, se obtuvo una potencia del 94,43% (Hanley y McNeil, 1982).

### Métodos estadísticos

Se describieron las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas empleando medias y desviaciones estándar. Se calcularon los odds ratio (ORs) crudas para determinar posibles asociaciones de las variables secundarias con nuestra variable principal. Para obtener los ORs ajustados, se construyó un modelo de regresión logística binaria por pasos, teniendo en cuenta que sólo podíamos introducir un máximo de 3 variables en el mismo (una por cada 10 *eventos*). Los pasos consistieron en obtener todas las combinaciones posibles de variables explicativas (231) y calcular el ABC del modelo resultante con dicha combinación, quedándonos con la combinación que tuviera una mayor ABC (modelo con mayor poder discriminatorio) (Azrak et al., 2015; Gutiérrez-Gómez et al., 2015; López-Bru, Palazón-Bru, Folgado-de la Rosa y Gil-Guillén, 2015; Ramírez-Prado et al., 2015). El error tipo I fue fijado en 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (IC). Los paquetes estadísticos empleados fueron el R 2.13.2. y el IBM SPSS Statistics 19.

Tabla 1. Características descriptivas y analíticas de nuestra muestra de pacientes diagnosticados con trastorno psiquiátrico en una región de España: análisis del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C.

Variable	Total n=166 n(%) / x±s	OR crudas (IC 95%)	p-valor	OR ajustadas (IC 95%)	p-valor
Edad (años)	43,1±11,5	1,02(0,98-1,05)	0,318	N/M	N/M
Sexo femenino	67(40,4)	2,40(1,11-5,22)	0,027	4,31(1,67-11,17)	0,003
Esquizofrenia	92(55,4)	0,52(0,24-1,12)	0,094	N/M	N/M
Años de diagnóstico del trastorno	14,9±9,6	0,99(0,95-1,03)	0,486	N/M	N/M
Número de paquetes-año	11,6±17,5	1,02(1,00-1,04)	0,057	1,03(1,01-1,05)	0,008
Obesidad abdominal*	110(66,3)	0,70(0,31-1,58)	0,399	0,39(0,15-1,01)	0,053
Hipertrigliceridemia*	64(38,6)	0,53(0,23-1,23)	0,130	N/M	N/M
Hipertensión arterial*	58(34,9)	0,76(0,33-1,73)	0,511	N/M	N/M
c-HDL alterado*	55(33,1)	0,85(0,37-1,94)	0,698	N/M	N/M
Resistencia a la insulina*	31(18,7)	0,54(0,18-1,67)	0,261	N/M	N/M
SCORE (%)	0,80±1,51	1,20(0,96-1,50)	0,107	N/M	N/M

Nota. n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); x±s, media ± desviación estándar; OR; odds ratio; IC, intervalo de confianza; N/M, no en el modelo. Bondad de ajuste del modelo multifactorial:  $\chi^2 = 14,80$ ,  $p = ,002$ ; área bajo la curva ROC = ,706 (IC 95%: 0,603-0,810,  $p < ,001$ ); \* Criterios para el Diagnóstico Clínico del Síndrome Metabólico (ATP III).

## Resultados

De un total de 166 pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, 33 presentaron el alelo C del polimorfismo analizado (19,9%, IC 95%: 13,8-26,0%). En la Tabla 1 observamos las características descriptivas y analíticas de nuestra muestra de pacientes. En ella destacamos una edad media de 43,1 años, un 55,4% de esquizofrenia y una media de años con el diagnóstico principal de 14,9 años. Por otro lado, el consumo de tabaco se situó en 11,6 paquetes-año en media. Finalmente, en lo referente a los criterios de síndrome metabólico, éstos fueron muy prevalentes (obesidad abdominal, 66,3%; hipertrigliceridemia, 38,6%; hipertensión, 34,9%; HDL-c anormal, 33,1%; insulinoresistencia, 18,7%).

Cuando valoramos factores asociados de forma univariante (Tabla 1) observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) del alelo C del polimorfismo analizado con ser mujer y mayor consumo tabáquico, mientras que quedó cerca de la significancia estadística ( $0,05 < p < 0,10$ ) no tener esquizofrenia. Si realizamos un ajuste con la mejor combinación de factores ( $ABC=0,706$ ), obtenemos que un mayor consumo tabáquico, ser mujer y no tener obesidad abdominal se asoció con el alelo analizado. El modelo que incluyó estos factores fue muy significativo ( $p=0,002$ ).

En la Figura 1 observamos las probabilidades pronosticadas de presencia del alelo C de nuestro polimorfismo. En ella se aprecia que dichas probabilidades aumentan conforme el paciente ha experimentado un consumo tabáquico mayor. Por otra parte, ser mujer y no tener obesidad abdominal mostraron mayor probabilidad de tener este alelo.

## Discusión

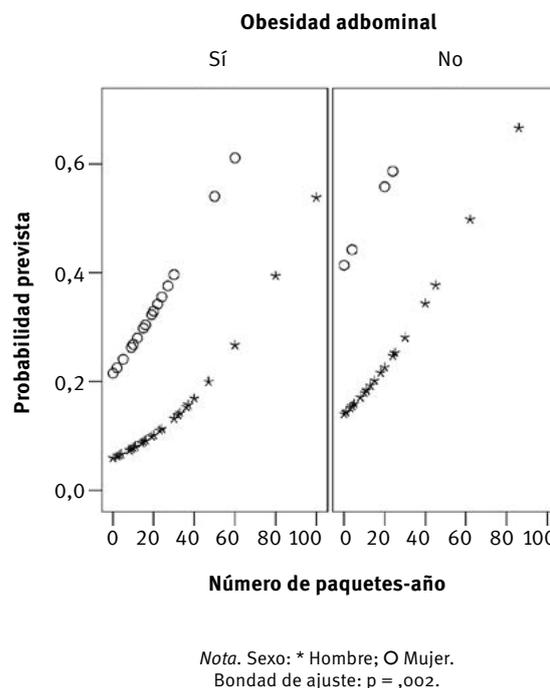
### Resumen

Este estudio determinó de forma innovadora la asociación entre el consumo tabáquico medido en paquetes-año y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Dicha asociación fue directa, es decir, a mayor consumo de tabaco por parte del paciente, mayor probabilidad de presentar este alelo. Por otra parte, se obtuvo que ser mujer y no tener obesidad abdominal se asoció con tener el alelo analizado.

### Fortalezas y limitaciones del estudio

La fortaleza principal de este trabajo es la pregunta de investigación desarrollada, ya que no hemos encontrado trabajos que determinaron la asociación entre el tabaco y el alelo C del polimorfismo estudiado. Esto da carácter innovador a los resultados obtenidos. Por otra parte, se probaron todas las combinaciones posibles de variables para obtener el mejor modelo multivariante y la potencia de la muestra recogida fue cercana al 95%, cuando la mayoría de estudios utilizan potencias de 80 y 90%.

Figura 1. Las probabilidades previstas de la presencia del alelo C de nuestro polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C según variables específicas en el modelo multifactorial.



Para minimizar el sesgo de selección, se recogieron datos de pacientes en un periodo de tiempo determinado. Respecto al sesgo de información, los datos fueron recogidos de forma rigurosa y exhaustiva por el equipo investigador. Finalmente, el sesgo de confusión fue minimizado utilizando la mejor combinación de un total de 231.

Nuestros hallazgos es probable que estén relacionados con la naturaleza del gen HTR2C que se encuentra ligado al cromosoma X (es decir, los varones son hemicigotos) perdiendo poder estadístico. Además, algunos antipsicóticos de segunda generación, como asenapina, clozapina, olanzapina y sertindol, son antagonistas relativamente potentes de los receptores 5-HT, y otros antipsicóticos como amisulprida, asenapina, clozapina, lurasidona y risperidona, tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT. Los efectos de estos antipsicóticos de segunda generación pueden distorsionar una posible relación con las variaciones genéticas en la actividad del receptor.

Por lo tanto, la relación entre el polimorfismo 5-HT2C y el tabaquismo puede deberse al camuflaje debido a la unión al receptor causada por el tratamiento farmacológico actual. Por otro lado, el tabaquismo se midió mediante una entrevista clínica, en lugar de con el CO espirado.

### Comparación con la literatura existente

A la hora de valorar la asociación entre el consumo de tabaco y el alelo estudiado, no hemos encontrado trabajos para comparar nuestros resultados, ya que los estudios previos no consideraron el tabaco entre sus variables (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Kle-

mettilä et al., 2015; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). Nosotros pensamos que esta asociación puede estar en relación con el papel del receptor HTR2C en la modulación de la nicotina a nivel cerebral, ya que un comportamiento similar se ha apreciado en modelos animales con ratones (Fletcher et al., 2008; Guy y Fletcher, 2014). No obstante, esto debería de corroborarse con estudios genéticos y experimentales.

Con respecto al resto de asociaciones encontradas, el sexo es concordante, ya que este gen se encuentra localizado en el cromosoma X. Finalmente, la asociación de la obesidad abdominal con este alelo no queda clara en los dos estudios anteriores publicados sobre el tema, ya que uno de ellos encontró una asociación directa y el otro no encontró asociación entre estas dos variables (OR cercana a 1) (Mulder et al., 2007a; Risselada et al., 2012).

El alelo C se presentó aproximadamente en uno de cada cinco pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, lo cual es similar a los resultados encontrados por otros autores (Hoekstra et al., 2010; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012).

### **Implicaciones para la investigación y la práctica**

Dado que el consumo de tabaco se ha asociado al alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C, si estos resultados se confirman con otros estudios, podremos determinar qué pacientes tienen mayor probabilidad de consumo elevado de tabaco y sobre ellos realizar de forma precoz, intervenciones para conseguir que el paciente disminuya parcialmente o totalmente su consumo de tabaco y esto repercutirá en una disminución del riesgo cardiovascular (Prescott, Hippe, Schnohr, Hein, y Vestbo, 1998), el cual es más elevado que en la población general (McEvoy et al., 2005; Newcomer y Hennekens, 2007; Saha, Chant y McGrath, 2007).

Según los resultados obtenidos, se podría realizar un estudio analizando el alelo C en una muestra de mayor tamaño, comparando la población fumadora con la no fumadora, incluyendo a varones y mujeres, y estratificando por historial psiquiátrico y síndrome metabólico. Además, se podrían incluir variables relacionadas con el tabaquismo, tales como los intentos de abandono, el éxito/ fracaso de la deshabituación, y los fármacos usados para el cese tabáquico.

### **Conclusiones**

Este estudio ha encontrado que existe asociación directa entre un mayor consumo de tabaco a lo largo de los años y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Dado que no hemos encontrado estudios que valoraran dicha asociación, se necesitan trabajos que co-

roboren nuestros resultados. En caso de verificarse dicha asociación, conoceremos qué pacientes tratados con antipsicóticos atípicos tienen mayor probabilidad de un consumo tabáquico elevado.

### **Reconocimientos**

Los autores desean expresar su agradecimiento a María Repice e Ian Johnstone por sus servicios de traducción y de revisión de la versión final de este manuscrito.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.

### **Referencias**

- American Diabetes Association. (2012). Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*, 35, S11-63. doi:10.2337/dc12-s011.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington: American Psychiatric Press.
- Azrak, C., Palazón-Bru, A., Baeza-Díaz, M. V., Folgado-De la Rosa, D. M., Hernández-Martínez, C., Martínez-Toldos, J. J. y Gil-Guillén, V. F. (2015). A predictive screening tool to detect diabetic retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and implementation on a mobile application. *PeerJ*, 3, e1404. doi:10.7717/peerj.1404.
- Barrot, C., Sánchez, C., Abellana, R., Ortega, M. y Gené, M. (2013). Polimorfismos genéticos como indicadores de la vulnerabilidad individual a la adicción al tabaco. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 140, 49-52. doi:10.1016/j.medcli.2012.05.041.
- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., Graham, I. M.; SCORE project group. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24, 987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
- Fletcher, P. J., Lê, A. D. y Higgins, G. A. (2008). Serotonin receptors as potential targets for modulation of nicotine use and dependence. *Progress in Brain Research*, 172, 361-383. doi:10.1016/S0079-6123(08)00918-7.
- Gregoor, J. G., Mulder, H., Cohen, D., van Megen, H. J., Egberts, T. C., Heerdink, E. R. y van der Weide, J. (2010). Combined HTR2C-LEP genotype as a determinant of obesity in patients using antipsychotic medication. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30, 702-705. doi:10.1097/JCP.0b013e3181fa05a2.
- Grundy, S. M., Brewer, H. B. Jr, Cleeman, J. I., Smith, S. C. Jr y Lenfant, C.; American Heart Association; Na-

- tional Heart, Lung, and Blood Institute. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, *109*, 433-438. doi:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6.
- Guy, E. G. y Fletcher, P. J. (2014). Responding for a conditioned reinforcer, and its enhancement by nicotine, is blocked by dopamine receptor antagonists and a 5-HT(2C) receptor agonist but not by a 5-HT(2A) receptor antagonist. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *125*, 40-47. doi:10.1016/j.pbb.2014.08.006.
- Gutiérrez-Gómez, T., Cortés, E., Palazón-Bru, A., Peñarrieta-de Córdova, I., Gil-Guillén, V. F. y Ferrer-Diego, R. M. (2015). Six simple questions to detect malnutrition or malnutrition risk in elderly women. *PeerJ*, *3*, e1316. doi:10.7717/peerj.1316.
- Hanley, J. A. y McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, *143*, 29-36. doi:10.1148/radiology.143.1.7063747.
- Hoekstra, P. J., Troost, P. W., Lahuis, B. E., Mulder, H., Mulder, E. J., Franke, B., Buitelaar, J. K., Anderson, G. M., Scahill, L. y Minderaa, R. B. (2010). Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*, 473-477. doi:10.1089/cap.2009.0071.
- Houston, J. P., Kohler, J., Bishop, J. R., Ellingrod, V. L., Ostbye, K. M., Zhao, F., Conley, R. R., Poole Hoffmann, V. y Fijal, B. A. (2012). Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*, 1077-1086. doi:10.4088/JCP.11m06916.
- Klemettilä, J. P., Kampman, O., Seppälä, N., Viikki, M., Hämäläinen, M., Moilanen, E., Mononen, N., Lehtimäki, T. y Leinonen, E. (2015). Association study of the HTR2C, leptin and adiponectin genes and serum marker analyses in clozapine treated long-term patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, *30*, 296-302. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.08.006.
- López-Bru, D., Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D. M. y Gil-Guillén, V. F. (2015). Scoring System for Mortality in Patients Diagnosed with and Treated Surgically for Differentiated Thyroid Carcinoma with a 20-Year Follow-Up. *PLoS One*, *10*, e0128620. doi:10.1371/journal.pone.0128620.
- Ma, X., Maimaitirexiati, T., Zhang, R., Gui, X., Zhang, W., Xu, G. y Hu, G. (2014). HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *18*, 229-242. doi:10.3109/13651501.2014.957705.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Williams, B. (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, *25*, 1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
- McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., Lieberman, J. A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*, *80*, 19-32. doi:10.1016/j.schres.2005.07.014.
- Mulder, H., Franke, B., van der-Beek van der, A. A., Arends, J., Wilmink, F. W., Scheffer, H. y Egberts, A. C. (2007). The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27*, 338-343. doi:10.1097/JCP.0b013e3180a76dc0.
- Mulder, H., Franke, B., van der-Beek van der, A. A., Arends, J., Wilmink, F. W., Egberts, A. C. y Scheffer, H. (2007). The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study. *Pharmacogenomics Journal*, *7*, 318-324. doi:10.1038/sj.tpj.6500422.
- Mulder, H., Cohen, D., Scheffer, H., Gispens-de Wied, C., Arends, J., Wilmink, F. W., Egberts, A. C. (2009). HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *29*, 16-20. doi:10.1097/JCP.0b013e3181934462.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, *106*, 3143-3421.
- National Institutes of Health. (1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. *Obesity Research*, *6*, 51S-209S. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00690.x.
- Newcomer, J. W. y Hennekens, C. H. (2007). Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, *298*, 1794-1796. doi:10.1001/jama.298.15.1794.
- Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O. y Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, *316*, 1043-1047. doi:10.1136/bmj.316.7137.1043.

- Ramírez-Prado, D., Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D. M., Carbonell-Torregrosa, M. Á., Martínez-Díaz, A. M., Martínez-St John, D. R. y Gil-Guillén, V. F. (2015). A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ*, 3, e984. doi:10.7717/peerj.984.
- Rico-Gomis, J. M., Palazón-Bru, A., Triano-García, I., Mahecha-García, L. F., García-Monsalve, A., Navarro-Ruiz, A., ...Gil-Guillén, V. F. (2016). Association between the HTR2C rs1414334 C/G gene polymorphism and the development of the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics. *PeerJ*, 4, e2163. doi:10.7717/peerj.2163.
- Risselada, A. J., Vehof, J., Bruggeman, R., Wilffert, B., Cohen, D., Al Hadithy, A. F., ... Mulder, H. (2012). Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics Journal*, 12, 62- 67. doi:10.1038/tpj.2010.66.
- Saccone, S. F., Hinrichs, A. L., Saccone, N. L., Chase, G. A., Konvicka, K., Madden, P. A., ... Bierut, L. J. (2007). Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Human Molecular Genetics*, 16, 36-49. doi:10.1093/hmg/ddl438.
- Saha, S., Chant, D. y McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64, 1123-1131. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1123.
- San, L., Arranz, B., Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L., ...Zorrilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre. (2014). *GeneCards*. Retrieved at [http:// www.genecards.org/cgi bin/carddisp.pl?gene=HTR2C](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2C).
- Verde, Z., Santiago, C., Rodríguez González-Moro, J. M., de Lucas Ramos, P., López Martín, S., Bandrés, F., ... Gómez-Gallego, F. (2011). 'Smoking genes': a genetic association study. *PLoS One*, 6, e26668. doi:10.1371/journal.pone.0026668.
- Walton, R., Johnstone, E., Munafò, M., Neville, M. y Griffiths, S. (2001). Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 7, 70-76. doi:10.1016/S1471-4914(01)01915-3.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H. y Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837.

# Validación psicométrica del POSIT para el cribado del consumo de riesgo de alcohol y otras drogas entre adolescentes

## *Psychometric validation of the POSIT for screening alcohol and other drugs risk consumption among adolescents*

MANUEL ARAUJO\*, SANDRA GOLPE\*, TERESA BRAÑA\*, JESÚS VARELA\*, ANTONIO RIAL\*.

\* Universidad de Santiago de Compostela, España.

### Resumen

La detección precoz del consumo abusivo de alcohol y otras drogas en adolescentes resulta decisiva no sólo para una derivación e intervención rápida en los casos de riesgo, sino también como un indicador a utilizar en la evaluación de los programas de prevención y en las políticas públicas de reducción del consumo. Uno de los instrumentos de *screening* más utilizados a nivel internacional es el *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers* (POSIT) (Rahdert, 1991), cuya subescala de Uso y Abuso de Sustancias (POSIT<sub>UAS</sub>) constituye una herramienta breve de enorme potencial aplicado. Sin embargo, en España no existe todavía ningún estudio de validación empírica que permita garantizar su adecuado funcionamiento psicométrico. El objetivo del presente trabajo consiste precisamente en analizar las propiedades psicométricas del POSIT<sub>UAS</sub> en adolescentes españoles. Para ello fueron entrevistados de forma personal 569 estudiantes de entre 12 y 18 años ( $M = 14,71$ ;  $DT = 1,79$ ), seleccionados a partir de un muestreo bietápico. Los resultados obtenidos, utilizando la *Adolescent Diagnostic Interview* (Winters & Henly, 1993) como criterio, permiten informar que la versión española del POSIT<sub>UAS</sub> posee un excelente comportamiento psicométrico, tanto a nivel de consistencia interna ( $\alpha = .82$ ), como de sensibilidad (94,3%) y especificidad (83,9%), con un área bajo la curva ROC de ,953. Asimismo, la realización de un Análisis Factorial Confirmatorio permite constatar el carácter unidimensional de la escala. Como consecuencia se pone a disposición de investigadores y profesionales del ámbito de las conductas adictivas el POSIT<sub>UAS</sub>, que puede ser utilizado en adelante con las garantías psicométricas requeridas.

*Palabras clave:* Adolescentes; Alcohol; Cribado; Drogas; POSIT.

### Abstract

Early detection of alcohol and drug abuse among adolescents is decisive not only for rapid referral and intervention in cases of risk, but also as an indicator for use in the evaluation of prevention programs and public policies to reduce consumption. One of the most widely-used screening instruments in the world is the *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers* (POSIT) (Rahdert, 1991), whose substance use and abuse subscale (POSIT<sub>UAS</sub>) is a brief tool of enormous applied potential. However, there is still no empirical validation study that would ensure its good psychometric performance in Spain. The aim of this paper is to analyse the psychometric properties of POSIT<sub>UAS</sub> among Spanish adolescents. For this purpose, 569 students aged between 12 and 18 years ( $M = 14.71$ ;  $SD = 1.79$ ) were personally interviewed. The study sample was selected through two-stage sampling. The results obtained, using the Adolescent Diagnostic Interview (Winters & Henly, 1993) as the gold criterion, allow us to inform that the Spanish version of the POSIT<sub>UAS</sub> has excellent psychometric behaviour, both at the level of internal consistency ( $\alpha = .82$ ) as well as regards sensitivity (94.3%) and specificity (83.9%), with an area under the ROC curve of .953. Also, the realisation of a Confirmatory Factor Analysis allows for verifying the one-dimensional character of the scale. As a result, POSIT<sub>UAS</sub> is made available to researchers and professionals in the field of addictive behaviours for use with a minimum of psychometric guarantees.

*Key words:* Adolescents; Alcohol; Screening; Drugs; POSIT.

*Recibido:* Julio 2016; *Aceptado:* Enero 2017.

#### Enviar correspondencia a:

Antonio Rial Boubeta. Facultad de Psicología, C/ Xosé María Suárez Núñez, s/n. Campus Vida-Universidad de Santiago de Compostela. 15782, Santiago de Compostela (España). E-mail: antonio.rial.boubeta@usc.es

El consumo de alcohol y otras sustancias entre los jóvenes constituye uno de los principales problemas sociosanitarios en España. A pesar de que los datos recogidos en la última Encuesta Estatal sobre uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias [ESTUDES 2014-2015] (Plan Nacional sobre Drogas, 2016) señalan que los niveles de consumo de las diferentes sustancias han disminuido en los últimos años, las cifras de prevalencia siguen siendo elevadas. Un 76,8% de los estudiantes entre 14 y 18 años consumieron alcohol en el último año (68,2% en el último mes); un 31,4% indicaron haber fumado tabaco en el último año (25,9% en el último mes) y el 25,4% reconocieron haber consumido cannabis (18,6% en el último mes). El resto de sustancias exploradas tales como la cocaína, el éxtasis, las anfetaminas o los alucinógenos presentan cifras de prevalencia mucho menores, por debajo del 3%.

De entre todas las sustancias analizadas en el ESTUDES 2014-2015, el alcohol sigue siendo la sustancia psicoactiva más consumida por los adolescentes. En este contexto, algunas de las cuestiones que más siguen preocupando a profesionales e investigadores son el consumo intensivo de alcohol, también conocido como *binge drinking* (Farke y Anderson, 2007; Parada et al., 2011), unido a la temprana edad a la que los adolescentes se inician en su consumo. Según el ESTUDES 2014-2015, el 32,2% de los adolescentes practicaron *binge drinking* en el último mes y un 22,2% señalaron haberse emborrachado. Existe abundante literatura que pone de manifiesto que este patrón de consumo tan extendido a día de hoy entre los jóvenes conlleva no sólo a importantes consecuencias a nivel orgánico (López-Caneda et al., 2014), sino también una mayor probabilidad de verse involucrados en numerosas prácticas de riesgo (Huang, Jacobs y Deverensky, 2010; Matali et al., 2016; Miller, Naimi, Brewer y Jones, 2007; Windle, 2003) y de desarrollar un patrón de policonsumo o un posible trastorno/dependencia de alcohol en la edad adulta (Jones, Oeltmann, Wilson, Brener y Hill, 2001; Petit, Muraige, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2014). Una variable que incide en la probabilidad de aparición de muchas de estas consecuencias y en su gravedad es la edad a la que se empieza a consumir alcohol (Motos, Cortés, Giménez y Cadaveira, 2015). Tanto es así que el retraso de la edad de inicio aparece contemplado como uno de los objetivos del *Plan de Acción sobre Drogas 2013-16* (Plan Nacional sobre Drogas, 2009a) (objetivo general 4), así como en diferentes planes autonómicos, como el *Plan de Trastorno Adictivos de Galicia 2011-2016* (Xunta de Galicia, 2010) (objetivo 1.3).

No menos preocupantes son las cifras de prevalencia de consumo de cannabis ya señaladas, lo que la convierte en la droga ilegal más consumida por parte de los adolescentes. Más allá de los niveles de consumo revelados por el ESTUDES 2014-15, cabe señalar que un 2,5% (53701 adolescentes aproximadamente) llegaron incluso a ser identificados, a través del *Cannabis Abuse Screening Test (CAST)* (Legleye,

Piontek y Kraus, 2011), como consumidores problemáticos o en riesgo de desarrollar una posible dependencia (Plan Nacional sobre Drogas, 2016).

En este contexto, la detección precoz del consumo abusivo de alcohol y otras drogas en adolescentes resulta decisiva no sólo para favorecer una rápida derivación e intervención sobre los casos de riesgo, sino también como indicador a utilizar en la evaluación de los programas de prevención y en las políticas de reducción del consumo. Se hace necesario, por lo tanto, disponer de instrumentos de *screening* suficientemente contrastados a nivel internacional, debidamente traducidos y adaptados a nuestra cultura y, al mismo tiempo, con suficiente aval empírico-psicométrico (García, Novalbos, Martínez y O'Ferrall, 2016; Tiburcio et al., 2016).

Uno de los instrumentos que ha mostrado mayor utilidad en este ámbito ha sido el *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT)*. El POSIT se dio a conocer en una publicación del *National Institute on Drug Abuse* (Rahdert, 1991) como uno de los instrumentos que componían el *Adolescent Assessment/Referral System (AARS)* cuya elaboración y desarrollo había comenzado ya en 1987. Fue desarrollado con el fin de poder detectar oportunamente problemas específicos de los adolescentes que usan/abusan de las drogas. Consta de 139 ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que se agrupan en 10 subescalas que evalúan las diferentes áreas de funcionamiento de la vida de los adolescentes que pueden verse afectadas por el uso de drogas, siendo la subescala de Uso y Abuso de Sustancias (POSIT<sub>UAS</sub>) una de ellas. Dicha subescala consta de 17 ítems que tienen como objetivo realizar un *screening* de adolescentes que podrían estar en riesgo de desarrollar un posible trastorno o dependencia por consumo de sustancias.

Actualmente existen diversos estudios sobre la validación y la utilidad del POSIT, tanto de la escala completa (Dembo et al., 1996; Knight, Goodman, Pulerwitz y DuRant, 2001; McLaney, Del Boca y Babor, 1994) como de algunas de sus subescalas (Knight, Sherritt, Harris, Gates y Chang, 2003; Latimer et al., 2004; Latimer, Winters y Stinchfield, 1997; Rumpf, Wohlert, Freyer-Adam, Grothues y Bischof, 2013). La utilidad del POSIT como herramienta de *screening* en adolescentes ha sido recalada por diferentes autores e instituciones, tanto en revistas científicas como en guías y manuales, destacando la fiabilidad y validez del instrumento (Center for Substance Abuse Treatment, 2012; Fuller y Cavanaugh, 1995; McPherson y Hersch, 2000; Organización Mundial de la Salud, 1997; Timken, 2007).

Por lo que se refiere específicamente a la subescala de Uso y Abuso de Sustancias (POSIT<sub>UAS</sub>) son relativamente pocos los trabajos que hayan informado de sus propiedades psicométricas (Knight et al., 2001, 2003; Latimer et al., 2004, 1997), sin que exista hasta el día de hoy ningún trabajo de validación empírica realizado en España (Bobes et al., 2013). Por lo general los trabajos llevados a cabo en

otros países sí han constatado, no obstante, unas excelentes propiedades psicométricas de la subescala, lo que cual le confiere una enorme potencialidad a nivel aplicado, habida cuenta de su brevedad y fácil aplicación.

En definitiva, a pesar de haberse convertido en una de las herramientas de evaluación y *screening* más utilizadas a nivel mundial, seguimos sin disponer de estudios empíricos de validación que permitan conocer cuál es realmente el comportamiento psicométrico de la subescala de Uso y Abuso de Sustancias (POSIT<sub>UAS</sub>) con adolescentes españoles. Este es precisamente el objetivo central del presente trabajo. De manera más concreta, las hipótesis que se intentarán poner a prueba en el estudio empírico son dos: en primer lugar, que el POSIT<sub>UAS</sub> constituye un instrumento adecuado a nivel psicométrico para detectar precozmente problemas de consumo de alcohol y/u otras sustancias en adolescentes españoles y, en segundo lugar, en lo que se refiere a la su validez interna o estructura factorial, se intentará verificar su carácter unidimensional.

## Método

### Participantes

Para dar cuenta del objetivo señalado se recurrió a una metodología selectiva consistente en la realización de entrevistas individuales a estudiantes de Educación Secundaria Obligatoria (ESO), Bachillerato y Ciclos Formativos de grado medio de la comunidad autónoma de Galicia (España). Para la selección de la muestra se recurrió a un muestreo bietápico: por *conglomerados*, para la selección de las unidades de primer nivel (centros educativos) y por *cuotas*, para la selección de las unidades de segundo nivel (individuos).

A pesar de que inicialmente fueron entrevistados un total de 600 adolescentes, la muestra final estuvo compuesta por 569 individuos, descartándose 31 fundamentalmente por no haber podido completar la entrevista en su totalidad o por incoherencias manifiestas en las respuestas. Para garantizar que no existía ningún sesgo en la distribución de los casos *missing* que éstos se distribuían de forma aleatoria, se comprobó que el porcentaje de casos perdidos fuese similar en los diferentes segmentos muestrales en función del género, grupo de edad, titularidad del centro y entorno de residencia, calculando para ello estadísticos de contraste  $\chi^2$ .

Respecto a la composición de la muestra, el 57,1% eran hombres y el 42,9% mujeres y sus edades estaban comprendidas entre los 12 y los 18 años ( $M = 14,71$ ;  $SD = 1,79$ ). Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente de un total de 33 centros educativos (22 públicos y 11 privados). De estos, el 69,8% se encontraban cursando la ESO (34,8% en el primer ciclo y el 35% en el segundo), el 20,4% en Bachillerato y el 9,8% FP Básica o un Ciclo Formativo de grado medio. Por último, el 43,1% residían en un entorno urbano y el 56,9% rural o semirural.

### Instrumento

Los datos fueron recogidos mediante una entrevista estructurada, con el apoyo de un cuestionario en el que se incluían: la subescala de Uso y Abuso de Sustancias del *Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers* (POSIT<sub>UAS</sub>) (Rahdert, 1991), la *Adolescent Diagnostic Interview* (ADI) (Winters y Henly, 1993) y el *CRAFFT Substance Abuse Screening Test* (Knight et al., 1999). Para evitar un posible sesgo del orden de cumplimentación de los tres instrumentos, éste fue debidamente contrabalanceado.

Por lo que se refiere al POSIT<sub>UAS</sub> se utilizó la versión en castellano facilitada por el *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) (1998), que consta de 17 ítems dicotómicos (sí/no) y su puntuación teórica oscila entre 0 y 17. La *Adolescent Diagnostic Interview* (ADI) (Winters y Henly, 1993) fue utilizada como criterio para calcular la sensibilidad y especificidad del POSIT<sub>UAS</sub> y consiste en una entrevista diagnóstica de 213 ítems adaptada a los criterios del DSM-5 (American Psychiatric Association [APA], 2013), para la identificación de trastornos por consumo de sustancias en adolescentes. Para su empleo en este trabajo, dicha entrevista fue traducida y contra-traducida bajo la supervisión de sus autores originales. La consistencia interna obtenida para las distintas escalas diagnósticas fue elevada ( $\alpha = ,84$  para el diagnóstico de un trastorno por consumo de alcohol;  $\alpha = ,87$  para el diagnóstico de un trastorno por consumo de cannabis y  $\alpha = ,88$  para el diagnóstico de un trastorno por consumo de sustancias). Por último, como indicador complementario de validez de criterio se incluyó también el CRAFFT, escala compuesta de tan sólo 6 ítems y diseñada específicamente para el *screening* del consumo de riesgo de alcohol y otras sustancias en adolescentes. Fue traducida y contra-traducida bajo la supervisión de sus autores originales y validada empíricamente en el trabajo de Araujo et al. (2015), mostrando una consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach) de ,74, muy similar a la obtenida en el estudio de validación original de Knight, Sherritt, Shrier, Harris y Chang (2002) ( $\alpha = ,72$ ).

### Procedimiento

Los datos fueron recogidos a través de una entrevista personal realizada en los propios centros educativos, en despachos habilitados para tal fin, por un equipo de psicólogos/as con experiencia en este tipo de trabajos. La duración de cada entrevista osciló entre 45 y 60 minutos. Los participantes fueron informados de la finalidad del estudio, así como del anonimato y la confidencialidad de sus respuestas. El estudio contó con el consentimiento y colaboración tanto de la dirección de los centros como de las respectivas asociaciones de padres/madres. La participación fue totalmente voluntaria y no remunerada. El estudio fue aprobado por el Comité Bioético de la Universidad de Santiago de Compostela.

## Análisis de datos

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo de porcentajes, así como de los estadísticos de tendencia central y de dispersión. Además se realizaron comparaciones de medias en función del género (mediante la aplicación de la prueba *t* de Student) y del grupo de edad (a través de un Anova unifactorial y un contraste *post-hoc* de Tukey). Para evaluar la consistencia interna se calculó el índice KR-20, adecuado para variables dicotómicas (Kuder y Richardson, 1937). Para verificar la estructura unidimensional de la escala se realizó un Análisis Factorial Confirmatorio (AFC) partiendo de la matriz de correlaciones tetracórica. Debido a la propia métrica de los datos y la ausencia de normalidad, para la estimación de parámetros se utilizó el método de Mínimos Cuadrados No Ponderados (ULS), que además de ser un método robusto no requiere ninguna suposición alguna acerca de su distribución (Jöreskog y Sörbom, 1989). La bondad de ajuste del modelo fue evaluada a través de los siguientes índices: el índice de bondad de ajuste (GFI [*Goodness of Fit Index*]), el índice de bondad de ajuste corregido (AGFI [*Adjusted Goodness of Fit Index*]) y el índice de ajuste normalizado (NFI [*Normed Fit Index*]).

Para analizar las propiedades psicométricas de la escala se calcularon los índices de sensibilidad y especificidad

y, de manera complementaria, el área bajo la curva ROC (*Receiver's Operating Characteristics*) con el objetivo de determinar el punto de corte óptimo. Por último, para evaluar la validez de criterio se analizó el grado de concordancia del POSIT<sub>UAS</sub> con el ADI y el CRAFFT. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp. Released, 2011) y AMOS 21 (Arbuckle, 2012).

## Resultados

### Estadísticos descriptivos

En primer lugar, se presentan en la Tabla 1 las respuestas directas de los 569 adolescentes a cada uno de los 17 ítems que componen el POSIT<sub>UAS</sub>, con el porcentaje de sujetos que respondieron afirmativamente a cada uno de ellos. Los mayores porcentajes corresponden al ítem 6 (“¿llevan tus amigos drogas a las fiestas?”) y al ítem 2 (“¿se aburren tus amigos en las fiestas donde no se sirven bebidas alcohólicas?”), con un 30,2% y un 29,3% de respuestas afirmativas, respectivamente. Por su parte, el ítem 1 (“¿te metes en problemas porque consumes drogas o bebidas alcohólicas en la escuela?”) y el ítem 10 (“¿has tenido un accidente de coche o moto estando bajo el efecto del alcohol o de las drogas?”) son los que presentan menor porcentaje de respuestas afirmativas (0,5% y 0,7%, respectivamente).

Tabla 1. Porcentaje de respuestas afirmativas a cada uno de los ítems del POSIT<sub>UAS</sub>, cargas factoriales estandarizadas y *p*-valor.

Ítem	% sí	$\lambda$	<i>t</i>
¿Te metes en problemas porque consumes drogas o bebidas alcohólicas en la escuela?	0,5	,16	5,38***
¿Se aburren tus amigos en las fiestas donde no se sirven bebidas alcohólicas?	29,3	,42	7,20***
¿Te has hecho daño o le has hecho daño a otra persona accidentalmente estando bajo el efecto del alcohol o las drogas?	4,7	,47	10,08***
¿A veces no puedes participar en actividades porque no tienes dinero por habértelo gastado en drogas o bebidas alcohólicas?	3,7	,41	10,34***
¿Sientes a veces que eres adicto/a al alcohol o a las drogas?	3,7	,47	10,53***
¿Llevan tus amigos drogas a las fiestas?	30,2	,60	9,43***
¿Has comenzado a consumir mayor cantidad de drogas o alcohol cada vez para obtener el efecto que deseas?	7,6	,51	10,25***
¿Te vas a veces de las fiestas porque no hay bebidas alcohólicas o drogas?	3	,46	9,64***
¿Sientes un deseo constante de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	1,2	,30	7,95***
¿Has tenido un accidente de coche o moto estando bajo el efecto del alcohol o de las drogas?	0,7	,28	8,20***
¿Se te olvidan las cosas que hiciste mientras estabas consumiendo alcohol o drogas?	13,9	,66	10,10***
¿Te ocasiona el alcohol o las drogas cambios rápidos de estado de ánimo como pasar de estar alegre a estar triste, o lo contrario?	19,3	,67	10,03***
¿Te han dicho alguna vez tus familiares o amigos que debes reducir el consumo de bebidas alcohólicas o drogas?	9,5	,57	10,68***
¿Tienes discusiones serias con tus amigos o con miembros de tu familia por tu consumo de bebidas alcohólicas o drogas?	3	,36	8,99***
¿Cuándo consumes bebidas alcohólicas o drogas, tienes a hacer cosas que normalmente no harías, tales como desobedecer reglas, infringir leyes o llegar tarde a casa?	16,9	,70	10,42***
¿Tienes dificultad en tus relaciones con alguno de tus amigos debido a tu consumo de alcohol o drogas?	1,6	,25	6,23***
¿Sientes a veces que no puedes controlar el deseo de consumir bebidas alcohólicas o drogas?	3,5	,42	7,95***

Nota. \*\*\*  $p < ,001$ .

Tabla 2. Distribución de frecuencias para la puntuación total del POSIT<sub>UAS</sub>\*

Puntuación Total	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	288	50,6	50,6
1	94	16,5	67,1
2	61	10,7	77,9
3	33	5,8	83,7
4	35	6,2	89,8
5	15	2,6	92,4
6	15	2,6	95,1
7	9	1,6	96,7
8	9	1,6	98,2
9	2	0,4	98,6
10	3	0,5	99,1
11	1	0,2	99,3
12	2	0,4	99,6
14	1	0,2	99,8
15	1	0,2	100

En cuanto a los estadísticos descriptivos para la puntuación total de la escala, cabe señalar que la media global del POSIT<sub>UAS</sub> es de 1,52 y la desviación típica 2,34, con un rango de puntuaciones observado entre 0 y 15. Los estadísticos de asimetría y curtosis estandarizados revelan la existencia de una marcada asimetría positiva ( $A = 21,36$ ) y una distribución leptocúrtica ( $C = 28,10$ ), lo cual pone de manifiesto que las puntuaciones no siguen una distribución normal. La ausencia de la normalidad también se ve reflejada en la distribución de los percentiles. Concretamente, el percentil 95 se corresponde con una puntuación de 6,5 (por debajo del recorrido medio de la escala). El incumplimiento de normalidad fue verificado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la correspondiente corrección de Lilliefors ( $K-S = 0,26$ ;  $p < ,001$ ).

La tabla 2 recoge la distribución de frecuencias y los porcentajes acumulados para las diferentes puntuaciones. Si se adopta el punto de corte original de la escala ( $\geq 2$ ) es posible señalar que un 32,9% de la muestra presenta un resultado positivo en el POSIT<sub>UAS</sub>.

Cuando se comparan las puntuaciones medias por género, se observa que si bien las mujeres obtienen una puntuación inferior a la de los hombres (1,40 vs 1,62) esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ( $t_{(563)} = 1,15$ ;  $p = ,25$ ). Por lo que se refiere a la edad, las diferencias entre los tres grupos establecidos (12-14 años, 15-16 y 17-18) sí son estadísticamente significativas ( $F_{(2-566)} = 80,44$ ;  $p < ,001$ ;  $\eta^2_p = 0,22$ ), siendo el grupo de 17-18 años el que presenta un promedio mayor (3,13), seguido del de 15-16 (2,02) y el de 12-14 (0,41).

### Consistencia de las puntuaciones

Como evidencia de la fiabilidad del POSIT<sub>UAS</sub> se calculó su consistencia interna. Dado el carácter dicotómico de los ítems, ésta fue evaluada mediante el cálculo del índice KR-20, obteniéndose un valor  $\alpha$  de ,82. Pardo y Ruiz (2001) señalan que los valores por encima de ,80 se suelen considerar meritorios. Se analizó también la consistencia de cada ítem de forma individual, a través del cálculo del Índice de Homogeneidad Corregido (IHC), obteniendo valores entre ,20 y ,60. Los ítems 1 y 16 fueron los que se mostraron menos consistentes con el conjunto de la escala. Sin embargo, la eliminación de ninguno de ellos reportaba mejora alguna sobre la consistencia global de la escala (Tabla 3).

### Evidencias de validez de estructura interna

Una cuestión muy poco estudiada en la literatura es la dimensionalidad del POSIT<sub>UAS</sub>. La mayor parte de los trabajos ofrecen una puntuación global que es interpretada en base a un punto de corte, asumiendo el carácter unidimensional de la escala, avalado por su elevada consistencia interna. En el presente trabajo se ha intentado dar un paso más en ese sentido, realizando un Análisis Factorial Confirmatorio (AFC) que aportase evidencias de su validez interna, corroborando su estructura unifactorial. Los índices de bondad de ajuste obtenidos (GFI, *Goodness of Fit Index*; AGFI, *Adjusted Goodness of Fit Index* y NFI, *Normed Fit Index*), presentaron valores muy aceptables (GFI = ,983; AGFI = ,978 y NFI = ,962) acordes a los criterios recogidos por Byr-

Tabla 3. Consistencia de los ítems del POSIT<sub>UAS</sub>\*

Item	KR-20 si se elimina el ítem	IHC
1	,822	,204
2	,824	,362
3	,810	,468
4	,812	,452
5	,810	,478
6	,810	,513
7	,807	,497
8	,812	,466
9	,819	,322
10	,819	,337
11	,801	,565
12	,802	,562
13	,804	,540
14	,814	,395
15	,798	,602
16	,820	,260
17	,811	,461
GLOBAL	0,821	

ne (2009) y Kline (2005), siendo además prácticamente idénticos en el caso de hombres ( $GFI_H = ,979$ ;  $AGFI_M = ,973$  y  $NFI_M = ,958$ ) y de mujeres ( $GFI_M = ,977$ ;  $AGFI_M = ,971$  y  $NFI_M = ,944$ ). Se llevó a cabo, no obstante, un análisis de invarianza factorial siguiendo las pautas de Byrne (2009), encontrando que la comparación entre los diferentes modelos o niveles de restricción sugiere una misma estructura factorial para chicos y chicas en lo que se refiere a las saturaciones factoriales ( $\Delta c^2 = 24,79$ ;  $p = ,13$ ), aunque no así respecto a los errores de medida ( $\Delta c^2 = 126,78$ ;  $p < ,001$ ).

**Sensibilidad, especificidad y Curva ROC**

Los valores de sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte se recogen en la tabla 4. Como se puede observar, el punto de corte 2 es el que alcanza un mayor equilibrio entre los valores de sensibilidad (94,3%) y especificidad (83,9%). En otras palabras, la subescala es capaz de detectar verdaderos positivos en el 94,3% de los casos y de rechazar verdaderos negativos en el 83,9%, siendo ambos resultados muy aceptables. De manera complementaria, se llevó a cabo un Análisis de Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), alcanzando un área bajo la curva de ,95 (Figura 1).

Si se adopta el “2” como punto de corte y se analizan las propiedades psicométricas del POSIT<sub>UAS</sub> atendiendo al género, se puede observar que los resultados son muy similares, aunque en el caso de las mujeres se ve penalizada ligeramente la especificidad de la escala (80,4%). En cuanto a la edad, los resultados son aceptables en los tres grupos considerados, especialmente en el de 12-14 años (sensibilidad= 100% y especificidad=94,4%), empeorando la especificidad en los dos restantes.

**Evidencias de validez de relación con variables externas**

Para estudiar la validez de criterio se comparó, en primer lugar, el porcentaje de adolescentes que dieron positivo en el POSIT<sub>UAS</sub> y en el ADI (32,9% y 21,4%, respectivamente), obteniéndose un índice Kappa de concordancia de ,66 ( $p < ,001$ ). En segundo lugar, se realizó esa misma comparación entre el POSIT<sub>UAS</sub> y el CRAFFT, siendo el porcentaje de positivos en esta última herramienta del 22,8%, con un índice de concordancia Kappa de ,63 ( $p < ,001$ ). Por último, se calculó también el coeficiente de correlación de Pearson entre las puntuaciones del CRAFFT y del POSIT<sub>UAS</sub>, resultando muy elevado y estadísticamente significativo ( $r_{xy} = ,80$ ;  $p < ,001$ ).

**Discusión**

La adolescencia es un período crítico en el que los jóvenes típicamente se inician y experimentan con sustancias psicoactivas (González, Espada, Guillén-Riquelme, Secades y Orgilés, 2016). En España el consumo abusivo de alcohol y otras drogas entre los menores se ha convertido en uno de los principales problemas en términos de salud pública, tal y como se recogía en la Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016 (Plan Nacional sobre Drogas, 2009b). Según los expertos el éxito de las políticas de prevención pasa en buena medida por favorecer la detección precoz de casos de riesgo, así como la realización de un seguimiento regular de los niveles detectados.

A pesar de que el POSIT constituye una de las herramientas de evaluación y *screening* a la que más suelen recurrir profesionales e investigadores del ámbito de las con-

Tabla 4. Propiedades psicométricas del POSIT<sub>UAS</sub> para diferentes puntos de corte.

		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	CURVA ROC
Corte ≥ 1	99,2	64,2	,953	
Corte ≥ 2	94,3	83,9		
Corte ≥ 3	79,5	93,5		
Corte ≥ 4	66,4	97,3		
		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	CURVA ROC
		Corte ≥ 2		
Género	Hombres	94,8	86,7	,963
	Mujeres	93,3	80,4	,938
Edad	12-14 años	100	94,4	,997
	15-16 años	90,2	73	,899
	17-18 años	96,8	64,4	,917

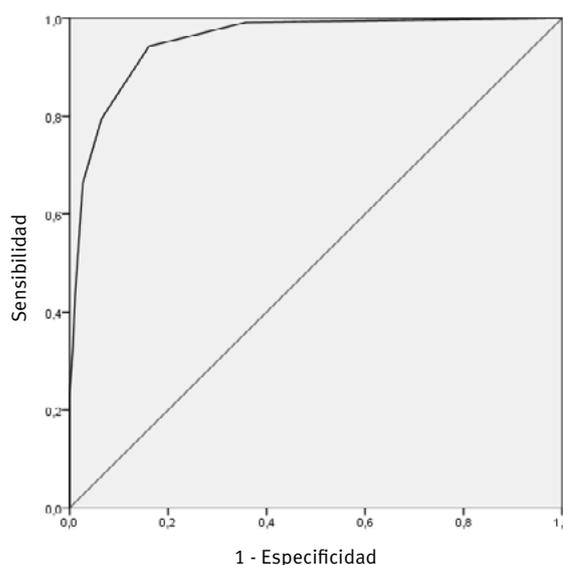


Figura 1. Curva ROC del POSIT<sub>UAS</sub>.

ductas adictivas de todo el mundo, a día de hoy en España seguimos sin disponer de datos psicométricos concretos que nos permitan hacer uso de este instrumento con ciertas garantías.

Los análisis realizados a partir de una muestra de 569 estudiantes de la comunidad gallega permiten constatar que el POSIT<sub>UAS</sub> tiene un buen comportamiento psicométrico. En primer lugar su consistencia interna es realmente elevada ( $\alpha = ,82$ ), en la línea de lo encontrado en otros trabajos de validación que coinciden en señalar que el POSIT<sub>UAS</sub> es una de las herramientas más consistentes (Knight et al., 2001; Mariño, González-Forteza, Andrade y Medina-Mora, 1998).

En segundo lugar, a nivel de cribado, muestra un meritorio equilibrio entre sensibilidad (94,3%) y especificidad (83,9%), para el punto de corte "2" señalado en la literatura. Además los resultados obtenidos por segmentos ponen de manifiesto que el POSIT<sub>UAS</sub> presenta un excelente comportamiento tanto en chicos como en chicas, al igual que entre diferentes grupos de edad, si bien se detecta una pérdida de especificidad cuando la edad aumenta, lo cual sugeriría elevar posiblemente los puntos de corte. No obstante, es importante hacer notar, tal y como señalaban Latimer et al. (1997), que ante una herramienta de *screening* lo más importante es maximizar la sensibilidad, habida cuenta de que la prioridad de este tipo de instrumentos es evitar que un adolescente con abuso de drogas sea omitido en el *screening* (falso negativo).

La elevada sensibilidad del POSIT<sub>UAS</sub> se hace también manifiesta cuando se compara el porcentaje de positivos obtenidos con esta herramienta (32,9%) con los del CRAFFT (22,8%), tal y como ya se señalaba en el trabajo de Golpe et al. (2016). Aun así el hecho de encontrar una elevada concordancia tanto con el CRAFFT como con el ADI, proporciona evidencias de su elevada validez de criterio.

Respecto a la dimensionalidad de la subescala, a pesar de ser una cuestión poco abordada en la literatura, la realización de un AFC ha permitido constatar que posee una estructura unifactorial, lo cual constituye un nuevo aval para trabajos como el de Knight et al. (2001), Latimer et al. (1997), Mariño et al. (1998) y Rumpf et al. (2013) en los que se asume de manera implícita dicha unidimensionalidad.

Como consecuencia de los resultados obtenidos es posible confirmar el satisfactorio comportamiento psicométrico de la subescala de Uso y Abuso de Sustancias (POSIT<sub>UAS</sub>), que puede ser utilizada con garantías por investigadores y profesionales españoles del ámbito de las conductas adictivas.

Desde un punto de vista aplicado los resultados obtenidos en el presente trabajo podrían conllevar algunas implicaciones de interés. En primer lugar, disponer de la validación del POSIT<sub>UAS</sub> en adolescentes españoles resulta interesante en la medida en que puede ser incorporado

en futuras ediciones del principal sistema de información oficial del que disponemos en España respecto al consumo de sustancias en enseñanzas secundarias, el ESTUDES. En segundo lugar, contar con un instrumento validado de detección precoz de consumo de riesgo de alcohol y otras drogas en adolescentes como es el POSIT<sub>UAS</sub> podría servir de base para el desarrollo en España de un sistema de detección precoz e intervención breve, similar al *SBIRT* (*Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment*), existente en los Estados Unidos de América (Laespada, 2014). Se trataría éste de un procedimiento que permitiese detectar, prevenir, intervenir y derivar a tratamiento a adolescentes con problemas por el uso de sustancias. Por último, contar con herramientas de cribado debidamente adaptadas y validadas en nuestro país contribuiría a una evaluación más completa y objetiva de los programas de prevención puestos en marcha, así como a un seguimiento regular de los niveles de consumo de riesgo detectados.

No obstante, es importante señalar algunas limitaciones del presente estudio. Desde el punto de vista muestral cabe destacar que a pesar de que se utilizaron casi 600 adolescentes (tamaño muestral similar o incluso superior al de otros estudios de validación) (Knight et al., 2001, 2003; Latimer et al., 1997), resulta insuficiente para realizar una baremación del instrumento atendiendo a diferentes segmentos sociodemográficos. Por otra parte, el hecho de que sólo se hayan utilizado adolescentes de la comunidad autónoma de Galicia constituye en sí mismo un condicionante de la validez externa. A pesar de que se han incluido estudiantes tanto de centros públicos como privados y concertados, residentes tanto en entornos urbanos como rurales o semirurales, es obvio que futuros trabajos han de marcarse como objetivo analizar el comportamiento psicométrico de la subescala en otras comunidades.

Hubiese sido de interés también poder disponer de información muestral acerca de algunos aspectos clínicos, como la presencia de diagnóstico comórbido, la existencia de historia familiar de trastorno, etc. Sin embargo, conviene advertir que se trata de un primer estudio de validación en el ámbito escolar, contexto en el que pretende ser utilizado el instrumento de forma más inmediata.

Por último, el hecho de que los datos no hayan sido recogidos mediante una entrevista clínica como tal, en el entorno de los servicios de salud, sino en el contexto escolar, hace que todas las variables hayan sido autoinformadas, por lo que es imposible conocer a ciencia cierta en qué medida los adolescentes pueden realmente haber infraestimado o sobreestimado sus niveles de consumo. No obstante, como han señalado previamente diferentes expertos del ámbito de las conductas adictivas, las medidas de autoinforme han demostrado ser fiables e incluso mejores que otros métodos a la hora de evaluar los niveles de consumo de alcohol y otras drogas (Babor, Kranzler y Lauerman, 1989; Winters, Stinchfield, Henly y Schwartz, 1990).

## Reconocimientos

Los autores de este trabajo quieren agradecer la financiación recibida a través de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Ref. 2013/046) para la realización de este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Referencias

- American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (fifth edition) (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Araujo, M., Harris, S.K., Knight, J.R., Gómez, P., Varela, J., Braña, T. y Lamas, M.J. (septiembre, 2015). *CRAFFT validation study in a Spanish sample: Psychometric properties and recommendations*. Trabajo presentado en el First European conference on addictive behaviours and dependencies, Lisboa, Portugal.
- Arbuckle, J. L. (2012). *AMOS 21.0*. Crawfordville, FL: Amos Development Corporation
- Babor, T. F., Kranzler, H. R. y Lauerman, R. J. (1989). Early detection of harmful alcohol consumption: comparison of clinical, laboratory, and self-report screening procedures. *Addictive Behaviors*, *14*, 139-157. doi:10.1016/0306-4603(89)90043-9.
- Bobes, M. T., García, M. P., Marín, M., Ponce, G., Martínez, I. y Rubio, G. (2013). Detección y diagnóstico del trastorno por consumo de alcohol. En F. Pascual, J. Guardia, C. Pereiro y J. Bobes (Eds.), *Alcoholismo: guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol* (pp. 99-138). Barcelona, España: Grupo SANED.
- Byrne, B. M. (2009). *Structural equation modeling with AMOS: Basic concepts, applications, and programming* (2.<sup>a</sup> ed.). London: Psychology Press.
- Center for Substance Abuse Treatment. (2012). *Screening and assessment of alcohol and other drug abusing adolescents. Treatment Improvement Protocol (TIP) - N° 31*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, DHHS Publication.
- Dembo, R., Schmeidler, J., Borden, P., Turner, G., Sue, C. y Manning, D. (1996). Examination of the reliability of the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) among arrested youths entering a juvenile assessment center. *Substance Use & Misuse*, *31*, 785-824. doi:10.3109/10826089609063958.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (1998). *The Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) - Revised Spanish Language Version*. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index4439EN.html>.
- Farke, W. y Anderson, P. (2007). El consumo concentrado de alcohol en Europa. *Adicciones*, *19*, 333-340.
- Fuller, P. y Cavanaugh, R. (1995). Basic assessment and screening for substance abuse in the pediatrician's office. *Pediatrics Clinics of North America*, *42*, 295-315. doi:10.1016/S0031-3955(16)38948-9.
- García, M.A., Novalbos, J.P., Martínez, J.M. y O'Ferrall, C. (2016). Validación del test para la identificación de trastornos por uso de alcohol en población universitaria: AUDIT y AUDIT-C. *Adicciones*, *28*, 194-204.
- Golpe, S., Araujo, M., Harris, S.K., Knight, J.R., Gómez, P. y Rial, A. (junio, 2016). *Detección precoz del consumo de alcohol y otras drogas en adolescentes: validación empírica del CRAFFT en la comunidad gallega*. Trabajo presentado en el III Congreso de Psicología Profesional de Galicia, Santiago de Compostela, España.
- González, M.T., Espada, J.P., Guillén-Riquelme, A., Secades, R. y Orgilés, M. (2016). Asociación entre rasgos de personalidad y consumo de sustancias en adolescentes españoles. *Adicciones*, *28*, 108-115. doi:10.20882/adicciones.777.
- Huang, J. H., Jacobs, D. F. y Devereensky, J. L. (2010). Sexual risk-taking behaviors, gambling, and heavy drinking among U.S. college athletes. *Archives of Sexual Behavior*, *39*, 706-713. doi:10.1007/s10508-009-9521-7.
- IBM Corp. Released (2011). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jones, S. E., Oeltmann, J., Wilson, T. W., Brener, N. D. y Hill, C. V. (2001). Binge drinking among undergraduate college students in the United States: Implications for other substance use. *Journal of American College Health*, *50*, 33-38. doi:10.1080/07448480109595709.
- Jöreskog, K. G. y Sörbom, D. (1989). *LISREL 7 User's reference guide*. Chicago: Scientific Software.
- Kline, R. B. (2005). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling* (2.<sup>a</sup> ed.). New York: The Guilford Press.
- Knight, J. R., Goodman, E., Pulerwitz, T. y DuRant, R. (2001). Reliability of the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT) in adolescent medical practice. *Journal of the Adolescent Health*, *29*, 125-130. doi:10.1016/S1054-139X(00)00206-8.
- Knight, J. R., Sherritt, L., Harris, S., Gates, E. y Chang, G. (2003). Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: A comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE and CRAFFT. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *27*, 67-73. doi:10.1111/j.1530-0277.2003.tb02723.x.
- Knight, J. R., Sherritt, L., Shrier, L. A., Harris, S. K. y Chang, G. (2002). Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test among adolescent clinical patients. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *156*, 607-614. doi:10.1001/archpedi.156.6.607.

- Knight, J. R., Shrier, L. A., Bravender, T. D., Farrell, M., Vander Bilt, J. y Shaffer, H. J. (1999). A new brief screen for adolescent substance abuse. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 153, 591-596. doi:10.1001/archpedi.153.6.591.
- Kuder, G. F. y Richardson, M. W. (1937). The theory of the estimation of test reliability. *Psychometrika*, 2, 151-160.
- Laespada, M.T. (2014). *Consumo de alcohol en jóvenes y adolescentes. Una mirada ecológica*. Bilbao, España: Universidad de Deusto, Instituto de Deusto de Drogodependencias.
- Latimer, W., O'Brien, M., McDouall, J., Toussova, O., Floyd, L. y Vazquez, M. (2004). Screening for «substance abuse» among school-based youth in Mexico using the Problem Oriented Screening Instrument (POSIT) for Teenagers. *Substance Use & Misuse*, 39, 307-329. doi:10.1081/JA-120028492.
- Latimer, W., Winters, K. C. y Stinchfield, R. D. (1997). Screening for drug abuse among adolescents in clinical and correctional settings using the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 23, 79-98. doi:10.3109/00952999709001689.
- Legleye, S., Piontek, D. y Kraus, L. (2011). Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 229-235. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.08.011.
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, 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. doi:10.20882/adicciones.39.
- Mariño, M., González-Forteza, C., Andrade, P. y Medina-Mora, M. (1998). Validación de un cuestionario para detectar adolescentes con problemas por el uso de drogas. *Salud Mental*, 21, 27-36.
- Matali, J.L., Andiñón, O., Pardo, M., Iniesta, R., Serrano, E. y San, L. (2016). Adolescentes y diagnóstico dual en el servicio de urgencias psiquiátricas. *Adicciones*, 28, 71-79. doi:10.20882/adicciones.783.
- McLaney, M., Del Boca, F. y Babor, T. (1994). A validation study of the Problem Oriented Screening Instrument for Teenagers (POSIT). *Journal of Mental Health*, 3, 363-376. doi:10.3109/09638239408997947.
- McPherson, T. y Hersch, R. (2000). Brief substance use screening instruments for primary care settings: A review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18, 193-202. doi:10.1016/S0740-5472(99)00028-8.
- Miller, J. W., Naimi, T. S., Brewer, R. D. y Jones, S. E. (2007). Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics*, 119, 76-85. doi:10.1542/peds.2006-1517.
- Motos, P., Cortés, M. T., Giménez, J. A. y Cadaveira, F. (2015). Predictores del consumo semanal de alcohol y sus consecuencias asociadas en universitarios consumidores intensivos de alcohol. *Adicciones*, 27, 119-131.
- Organización Mundial de la Salud. (1997). *Working group on the identification and management of psychoactive substance use problems in primary health care settings*. San Francisco, CA: Division on Mental Health and Prevention of Substance Abuse.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S. y Cadaveira, F. (2011). Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking). *Adicciones*, 23, 53-63.
- Pardo, A. y Ruiz, M. A. (2001). *SPSS 11. Guía para el análisis de datos*. Madrid: McGraw-Hill.
- Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P. y Campanella, S. (2014). Binge drinking in adolescents: A review of neurophysiological and neuroimaging research. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 198-206. doi:10.1093/alcalc/agt172.
- Plan Nacional sobre Drogas. (2009a). *Plan de Acción sobre Drogas, España 2013-2016*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Plan Nacional sobre Drogas. (2009b). *Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Plan Nacional sobre Drogas. (2016). *Encuesta sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES) 2014-2015*. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Rahdert, E. R. (1991). *The Adolescent Assessment/Referral System*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Rumpf, H., Wohlert, T., Freyer-Adam, J., Grothues, J. y Bischof, G. (2013). Screening questionnaires for problem drinking in adolescents: Performance of AUDIT, AUDIT-C, CRAFFT and POSIT. *European Addiction Research*, 19, 121-127. doi:10.1159/000342331.
- Tiburcio Sainz, M., Rosete-Mohedano, M.G., Natera Rey, G., Martínez Vélez, N.A., Carreño García, S. y Pérez Cisneros, D. (2016). Validez y confiabilidad de la prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST) en estudiantes universitarios. *Adicciones*, 28, 19-27. doi:10.20882/adicciones.786.
- Timken, D. S. (2007). *Colorado Alcohol and Drug Abuse Division (ADAD) approved evaluation instrumentation*. Boulder, CO: Colorado Department of Human Services, Alcohol and Drug Abuse Division.
- Windle, M. (2003). Alcohol use among adolescents and young adults. *Alcohol Research and Health*, 27, 79-85.
- Winters, K. C. y Henly, G. (1993). *Adolescent Diagnostic Interview (ADI)*. Los Ángeles, CA: Western Psychological Services.

- Winters, K. C., Stinchfield, R. D., Henly, G. A. y Schwartz, R. H. (1990). Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *International Journal of the Addictions*, 25, 1379-1395. doi:10.3109/10826089009068469.
- Xunta de Galicia. (2010). *Plan de Trastornos Adictivos de Galicia 2011-2016*. Santiago de Compostela, España: Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. Recuperado de [http://xuventude.xunta.es/uploads/docs/Observatorio/Plan\\_de\\_trastornos\\_adictivos\\_de\\_Galicia\\_2011-2016.pdf](http://xuventude.xunta.es/uploads/docs/Observatorio/Plan_de_trastornos_adictivos_de_Galicia_2011-2016.pdf).

# Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática

## *Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review*

C. CASAJUANA KÖGEL<sup>\*,\*\*\*</sup>, H. LÓPEZ-PELAYO<sup>\*\*,\*\*</sup>, M. M. BALCELLS-OLIVERO<sup>\*\*\*</sup>, J. COLOM<sup>\*\*\*\*</sup>, A. GUAL<sup>\*,\*\*\*</sup>.

\* Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. \*\* Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica. \*\*\* GRAC Addiction Unit Hospital Clínic of Barcelona. Red de Trastornos Adictivos (RTA). Universitat de Barcelona. \*\*\*\* Public Health Agency of Catalonia.

### Resumen

**Objetivo** Esta revisión sistemática pretende resumir la actual evidencia sobre qué cannabinoides naturalmente presentes contribuyen a la psicoactividad final del cannabis, considerando sus concentraciones registradas y su farmacodinamia en humanos.

**Metodología** Siguiendo las guías PRISMA, se revisaron artículos científicos publicados antes de marzo 2016 en Medline, Scopus-Elsevier, Scopus, ISI-Web of Knowledge y COCHRANE, que cumplieran unos criterios establecidos a-priori.

**Resultados** En 40 artículos científicos, se identificaron tres cannabinoides naturalmente presentes ( $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol,  $\Delta$ -8-Tetrahydrocannabinol y cannabinoles) y un metabolito humano (11-OH-THC) con relevancia clínica. De éstos, el metabolito produce los efectos psicoactivos más potentes. El cannabidiol (CBD) no es psicoactivo, pero sí ejerce un efecto modulador sobre los efectos psicoactivos del cannabis. La concentración 9-THC en derivados cannábicos (hasta 40%) supera en gran medida la de otros cannabinoides (hasta 9%). La farmacodinamia descrita varía, dada la heterogeneidad en aspectos clave de la metodología (dosis, rutas de administración y experiencia previa con cannabis de los participantes).

**Conclusiones** Los resultados evidencian que el 9-THC es el cannabinoide que más contribuye al efecto psicoactivo del cannabis. Otros cannabinoides psicoactivos contribuirían mínimamente, dada su menor potencia psicoactiva y su baja concentración en los derivados cannábicos. La falta de estándares metodológicos dificulta el avance en los conocimientos sobre los efectos del cannabis en la salud. Establecer una unidad estándar de cannabis basada en 9-THC ayudaría a superar estas limitaciones.

**Palabras clave:** Delta (9)-Tetrahydrocannabinol; Cannabinoles; Cannabis; Cannabinoides; Drogas psicoactivas.

### Abstract

**Objective** This systematic review aims to summarize current evidence on which naturally present cannabinoids contribute to cannabis psychoactivity, considering their reported concentrations and pharmacodynamics in humans.

**Design** Following PRISMA guidelines, papers published before March 2016 in Medline, Scopus-Elsevier, Scopus, ISI-Web of Knowledge and COCHRANE, and fulfilling established a-priori selection criteria have been included.

**Results** In 40 original papers, three naturally present cannabinoids ( $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol,  $\Delta$ -8-Tetrahydrocannabinol and Cannabinol) and one human metabolite (11-OH-THC) had clinical relevance. Of these, the metabolite produces the greatest psychoactive effects. Cannabidiol (CBD) is not psychoactive but plays a modulating role on cannabis psychoactive effects. The proportion of 9-THC in plant material is higher (up to 40%) than in other cannabinoids (up to 9%). Pharmacodynamic reports vary due to differences in methodological aspects (doses, administration route and volunteers' previous experience with cannabis).

**Conclusions** Findings reveal that 9-THC contributes the most to cannabis psychoactivity. Due to lower psychoactive potency and smaller proportions in plant material, other psychoactive cannabinoids have a weak influence on cannabis final effects. Current lack of standard methodology hinders homogenized research on cannabis health effects. Working on a standard cannabis unit considering 9-THC is recommended.

**Keywords:** Delta(9)-Tetrahydrocannabinol; Cannabinol; Cannabis; Cannabinoids; Psychotropic drugs.

Recibido: Agosto 2016; Aceptado: Noviembre 2016.

#### Enviar correspondencia a:

Cristina Casajuana Kögel. c/Rosselló 149; 08036 Barcelona (Spain). E-mail: casajuana@clinic.ub.es. Teléfono : +(34) 93 227 54 00 (ext. 4210). Fax: +(34) 93 227 54 00 (ext. 1750)

## Introducción

El cannabis es la tercera droga más utilizada en todo el mundo (United Nations Office on Drugs and Crime, 2015), con prevalencia vitalicia estimada en unos 80,5 millones de los europeos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012). Muchos países europeos informaron de un incremento en el consumo del cannabis durante las dos últimas décadas (OMS, 2016). Considerada la droga ilícita más ampliamente abusada, el Cannabis sativa (*Cannabis Sativa L.*) es una de las plantas más antiguamente cosechadas por el hombre (Appendino, Chianese, y Tagliamante-Scafati, 2011) y siempre se ha acompañado de controversia debido a sus efectos psicotrópicos—definidos por la OMS como la “capacidad de cambiar la conciencia, estado emocional o procesos del pensamiento de un individuo” (OMS, 2004).

El consumo de cannabis se ha asociado al deterioro psiquiátrico, físico y social (Hall y Degenhardt, 2009; Hall, 2009; Volkow, Baler, Compton, y Weiss, 2014). Sin embargo, se han encontrado varios potenciales efectos terapéuticos del cannabis (Mechoulam y Hanuš, 2000). Mientras que el conocimiento sobre el cannabis y su potencial terapéutico ha aumentado sensiblemente en las últimas décadas, su uso todavía es polémico debido a sus potenciales efectos nocivos y su marcado uso recreativo (Adams y Martin, 1996). Además, se han reportado las dificultades de separar los efectos psicotrópicos de los terapéuticos (Borgelt, Franson, Nussbaum, y Wang, 2013; Greenwald y Stitzer, 2000).

Una razón de esto es la composición compleja del cannabis, que contiene más de 500 compuestos de casi todas las clases químicas, como por ejemplo mono- y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos, ácidos grasos simples, entre otros (Appendino et al., 2011; ElSohly y Slade, 2005). Las fitocannabinoides son exclusivos del cannabis, siendo el Delta-9-Tetrahidrocannabinol (9-THC), el cannabinoide más estudiado debido a su conocida psicoactividad (Dewey, 1987; Gaoni y Mechoulam, 1964; Hollister, 1987). El resto de los cannabinoides, alrededor de 100, habitualmente se han desatendido (Mechoulam, 2005). Esto es especialmente preocupante ya que los consumidores mayormente fuman o ingieren derivados cannábicos, que presentan proporciones variables de cannabinoides.

Esta brecha en el conocimiento también ha complicado la evaluación de la salud acerca del cannabis. Como no existen sistemas fiables y homogéneos de registro, la evaluación del cannabis sigue centrándose en la frecuencia de consumo. Un ejemplo es la definición de los usuarios de cannabis en riesgo, dada por el EMCDDA, que se basa únicamente en la frecuencia de uso de cannabis en el último mes (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012). Mientras, la cantidad de cannabis consu-

mida, y más concretamente la cantidad de los cannabinoides, permanece inexplorada.

Una opción ya definida para otras drogas, como el alcohol, son unidades estándar (Gual et al., 1999; Stockwell, Blaze-Temple, y Walker, 1991), que consideran el componente principal con implicación en la salud. Sin embargo, para el cannabis, se necesita un consenso sobre cuáles cannabinoides, además del 9-THC, pueden tener implicaciones sobre los efectos psicoactivos buscados en los seres humanos. Seguimos necesitando más información acerca de la influencia de otros cannabinoides sobre los efectos del cannabis, teniendo en cuenta sus concentraciones y sus efectos sobre la farmacodinamia del cannabis.

Con el fin de analizar la contribución de otros cannabinoides a los efectos finales del cannabis en la salud, se realizó una revisión sistemática de la literatura, cuya finalidad es concluir qué cannabinoides naturalmente presentes han mostrado efectos psicoactivos en los seres humanos, teniendo en cuenta sus concentraciones y su farmacodinamia.

## Métodos y materiales

La información para esta revisión sistemática se recogió con un avanzado documento protocolo en concordancia con la línea directiva de PRISMA (Liberati et al., 2009; Urrútia y Bonfill, 2010). La búsqueda electrónica se realizó consultando con las siguientes cuatro bases de datos científicas: Medline (1950- March 2016), Scopus- Elsevier (2004- March 2016), Web of Science (1900- March 2016) y COCHRANE (1991- March 2016). Se utilizó una combinación de los siguientes términos truncados como palabras clave para realizar la búsqueda: “Cannab\*”, “marihuana”, “hash”, “química”, “estructura” “constituyente”, “psico” y “efecto”.

### Criterios de selección

Se han tenido en cuenta todos los estudios publicados antes de octubre de 2015, siguiendo los parámetros: (1) Estudios sobre la psicoactividad en seres humanos con los cannabinoides naturalmente presentes en el cannabis o su alternativa sintética pura, (2) Las propiedades farmacodinámicas de los cannabinoides que contribuyen a los efectos psicoactivos finales del cannabis, (3) Informes sobre la potencia del cannabis. Criterios de exclusión: (1) Estudios centrados principalmente en las propiedades farmacocinéticas de los cannabinoides (2) Revisiones o monografías. No se aplicó ninguna restricción de lenguaje o fecha de publicación.

### Extracción de datos

Dos revisores (CC y HL) extrajeron los datos y consultaron con dos investigadores de mayor categoría (AG y MB) en caso de dudas. De los artículos seleccionados, se extrajeron los siguientes datos: autoría, año de publicación, sustancias psicoactivas identificadas, dosis, formas de admi-

nistración, efectos psicoactivos, derivados utilizados para el estudio y consumo previo de los voluntarios.

## Resultados

Se encontró un total de 1484 entradas únicas, de los cuales 87 cumplieron nuestros criterios de inclusión. Después de la revisión del texto entero, se rechazaron 54 por cumplir los criterios de exclusión, sobre todo por ser revisiones anteriores (N=41). Por último, como se muestra en la Figure 1, se incluyeron 40 artículos en la revisión de la literatura. Los resultados se dividen en tres partes: 1) Los cannabinoides naturalmente presentes que afectan la psicoactividad del cannabis; 2) Efectos farmacodinámicos; y 3) las potencias informadas de los constituyentes psicoactivos naturalmente presentes.

### 1) **Cannabinoides naturalmente presentes que afectan la psicoactividad del cannabis**

#### - *Efectos directos*

Se observaron efectos psicoactivos dosis-dependientes del Delta-9-trans-Tetrahidrocannabinol (9-THC) en los sujetos después de usar las vías de administración intravenosa, oral e inhalada (Tabla 2). También se han reportado otras vías de administración como la vaporización (Zuurman et al., 2008) y beber té de cannabis (Hazekamp, Bastola, Rashidi, Bender, y Verpoorte, 2007).

Delta-8-Tetrahidrocannabinol (8-THC) y Cannabinol (CBN) producen efectos psicoactivos en los seres humanos pero con menor intensidad que el 9-THC (Tabla 1) (De Souza, Karniol, y Ventura, 1974; Hollister y Gillespie, 1973; Karniol y Carlini, 1973; Pérez-Reyes, 1973). Se estimó una proporción de potencia de 8-THC de entre 1:2 y 2:3

(8-THC: 9-THC) (Hollister y Gillespie, 1973; Karniol y Carlini, 1973). Se observaron efectos psicoactivos del 8-THC después de la administración intravenosa y oral. El CBN tiene una proporción de potencia de 1:10 (CBN: 9-THC), pero no se presentaron efectos psicoactivos después de la administración oral (Hollister, 1973).

Un metabolito de la 9-THC —el 11-OH-THC— tiene efectos psicoactivos por sí mismo si se inyecta puro por vía intravenosa, observando efectos psicoactivos más rápidos y más fuertes que después de la administración de 9-THC (Lemberger, Martz, Rodda, Forney, y Rowe, 1973).

#### - *Efectos indirectos*

La administración del cannabidiol (CBD) no fue seguida de efectos psicoactivos ni después la administración oral ni de la intravenosa. El CDB presenta un efecto modulador sobre la actividad psicoactiva del 9-THC, que ha demostrado depender de varios factores. Un ejemplo es la relación entre CBD:9-THC o el orden de administración de los cannabinoides, que influye en la intensidad del efecto de modulación (Dalton, Martz, Lemberger, Rodda, y Forney, 1976; Ilan, Gevins, Coleman, ElSohly, y de Wit, 2005; Zuardi, Shirakawa, Finkelfarb, y Karniol, 1982).

Otro cannabinoide que influye en los efectos psicoactivos del 9-THC es el Δ-9-tetrahidrocannabivarín (THCV), cuya potencia se estimó en 25% de la potencia psicoactiva del 9-THC (Hollister, 1974). Sin embargo, la evidencia sobre los efectos del THCV sobre el 9-THC todavía es limitada y controvertida, sugiriendo que el THCV puede tener un efecto mixto en el 9-THC. Un estudio reciente demostró que el pre-tratamiento con THCV potenció algunos de los efectos producidos por el 9-THC, mientras que minimizó otros (Englund et al., 2016).

Tabla 1. *La Psicoactividad de los cannabinoides naturalmente presentes y metabolitos relacionados en los seres humanos, identificadas en los artículos seleccionados.*

Molécula	Autor	Vía de administración	Potencia psicoactiva
<i>Cannabinoides psicoactivos naturalmente presentes</i>			
9-THC	Todos autores	Fumado Intravenoso Oral	Cannabinoide naturalmente presente con la mayor potencia psicoactiva
8-THC	Hollister (1973)	Oral Intravenoso	Proporción de potencia: 2:3 (8-THC : 9-THC)
	Karniol and Carlini (1973) De Souza (1974)	Fumado	Tasa de potencia: 1:2 (8-THC : 9-THC) Menos potente que el 9-THC
CBN	Pérez Reyes (1973)	Intravenoso	1:10 (CBN : 9-THC)
		Oral	Ningún efecto psicoactivo
THCV	Hollister (1974)	Intravenoso	Proporción de potencia: 1:4 (THCV: 9-THC)
<i>Metabolitos psicoactivos del cannabis directamente relacionados</i>			
11-OH- 9-THC	Lehberger (1973)	Intravenoso	Mayores efectos psicológicos que el 9-THC con aparición más temprana

Nota. 9-THC: 9-Delta-tetrahidrocannabinol; 8-THC: 8-Delta-tetrahidrocannabinol; CBN: Cannabinol; THCV: Δ-9-Tetrahidrocannabivarín; 11-OH-9-THC: 11-Hidroxil-Delta-9-tetrahidrocannabinol.

Tabla 2. *Propiedades farmacodinámicos humanos de los cannabinoides descritos en los artículos seleccionados.*

<b>Autor</b>	<b>Características de los voluntarios</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos observados después del consumo</b>
<i>Administración de 9-THC puro</i>				
Curran (2002)	Usuarios experimentados de cannabis que no consumen actualmente	Oral	9-THC: 7,5, 15 mg	Efectos dosis-dependiente en el deterioro de la memoria episódica y el aprendizaje, el priming perceptivo y la memoria de trabajo.
D'Souza (2008)	Actualmente usuarios frecuentes	Intravenoso	9-THC: 2,5, 5 mg	Alteraciones perceptivas dosis-dependientes, alteración de la memoria y la atención, amnesia, aumento de efectos subjetivos de estar "colocado" y de taquicardia.
Martín-Santos (2012)	Uso de cannabis menos de 15 veces en la vida	Oral	9-THC: 10mg	Síntomas positivos y negativos como la ansiedad, disforia, sedación e intoxicación subjetiva. El 5% de los pacientes se volvió paranoide y ansioso. Aumento de tasa cardíaca y diferencias en la presión arterial diastólica a las 2 horas post-administración
Zuurman (2008)	Uso de cannabis no más de una vez por semana en los últimos 6 meses	Intrapulmonar (vaporización)	9-THC: 2mg, 4mg, 6mg y 8 mg	Estado de alerta, sensación de estar "colocado", percepción externa, taquicardia, cambios en el balanceo del cuerpo y tamaño de la pupila.
<i>Estudios con la administración de derivados cannábicos o combinaciones de cannabinoides</i>				
Bhattacharyya (2010)	Media de consumo de cannabis a lo largo de la vida	Por vía intravenosa	CBD: 5 mg 9-THC: 1,25 mg	Pre-tratamiento con CBD dio lugar a la reducción de los efectos psicológicos/psicóticas del 9-THC versus pre-tratamiento con placebo.
Dalton (1976)	Usuarios previos de cannabis	Fumado	25 µg/kg of 9-THC junto con placebo o 150 µg/kg de CBD	La administración combinada de CBD y 9-THC produjo una respuesta subjetiva y sensaciones de intoxicación significativamente más atenuadas que después de la administración de 9-THC. Pre-tratamiento con CBD no bloqueó la euforia inducida por el 9-THC.
Greenwald (2000)	Consumidores regulares de marihuana	Fumado (Marihuana)	9-THC: 3,55 %	Antinocicepción y síntomas comportamentales. Efectos subjetivos mostraron alta variabilidad entre participantes.
Englund (2013)	Voluntario habiendo consumido al menos una vez en su vida	Oral (CDB) Intravenosa (9-THC) 1,5 mg	CBD 600 mg 9-THC 1,5mg	Pre-tratamiento con CBD produjo menos síntomas psicóticos, paranoia y mejor memoria episódica. Los síntomas psicóticos positivos eran menores con pre-tratamiento con CDB pero en comparación con placebo las diferencias no alcanzan significación estadística
Englund (2016)	Varones que no han consumido cannabis más de 25 veces en su vida	Oral (THCV) Intravenosa (THC)	THCV 10mg cápsulas 1 mg de 9-THC	Pre-tratamiento con THCV inhibió algunos efectos del THC (por ejemplo, efectos subjetivos del 9-THC menos intensos) mientras que potenció otros (efectos ansiógenos del 9-THC).
Haney (2015)	Usuarios de cannabis de al menos la mitad de un cigarrillo de cannabis 4 ó más veces por semana en el mes pasado	Oral (CDB) Fumado (THC)	Pre-tratamiento con CBD oral (200 mg, 400 mg u 800 mg) Fumar la mitad de un (5.30–5.80% 9-THC) cigarrillo de cannabis inactivo o activo, se fumó 90 min más tarde	Pre-tratamiento oral con CDB no altera los efectos subjetivos, de refuerzo, o los efectos cardiovasculares de cannabis fumado comparado con placebo en fumadores de cannabis
Hunault (2008)	Usuarios de cannabis (2-9 porros/mes)	Fumado (Marihuana y tabaco)	9-THC: 9,8%, 16,4%, 23,1%	Dosis crecientes aumentaron la tasa cardíaca y la somnolencia, produjo vómitos, cambios en la presión arterial y taquicardia.
Hunault (2009)	Usuarios de cannabis (2-9 porros/mes)	Fumado (Marihuana y tabaco)	9-THC: 9,8%, 16,4%, 23,1%	Dosis crecientes retrasaron el tiempo de respuesta y empeoraron el control de manera lineal. Algunos participantes no mostraron deterioro en el control motor incluso con concentraciones séricas superiores a 40 ng/mL. Los efectos subjetivos (sensación de estar "colocado" y somnolencia) variaban significativamente entre los tratamientos.
Ilan (2005)	Experiencia previa de cannabis (más de 10 veces en la vida)	Fumado (Marihuana)	9-THC: 1,8-3,6% CBC: 0,1-0,5% CBD: 0,2-1%	Concentraciones variables de CDB y CDC no afectaron significativamente el efecto del 9-THC. El CDB sólo tendía a antagonizar si el 9-THC estaba presente en una concentración alta

Autor	Características de los voluntarios	Vía de administración	Dosis	Efectos observados después del consumo
Morgan (2010)	Cannabis utilizado por lo menos una vez al mes en el último año	Fumado	Cannabis propio	Déficits agudos en el recuerdo de prosa y deterioro de la memoria, siendo más evidente si las concentraciones de CBD eran bajas.
Morgan (2012)	Fumadores actuales de cannabis	Fumado	Cannabis propio	Altas concentraciones de THC aumentaron los índices de depresión y ansiedad y produjeron peor recuerdo de prosa y memoria de fuente. En los usuarios recreacionales, la presencia de CBD disminuyó la presencia de síntomas similares a la psicosis. En usuarios diarios, la presencia de CBD dio lugar a mejor memoria de reconocimiento.
Ramesh (2013)	Consumidores actuales de marihuana a diario	Fumado	1 a 6 caladas: 9-THC: 5,5%, 6,2%	Sensación de estar “colocado”, deterioro del rendimiento psicomotor y disminución de la precisión de la memoria inmediata. Participantes también presentan disminución de niveles de monóxido de carbono.
Schaefer (1977)	Fumadores ocasionales y habituales	Fumado	9- THC: 1,5%, 2,2%	Aumento de la tasa cardiaca y tiempo de reacción más lento. Efectos subjetivos eran dosis-dependientes.
Schwoppe (2012)	Fumadores de cannabis intensos y crónicas	Fumado	9- THC: 6,8%	Sentimientos de sentirse “colocado”, estimulación, sedación, dificultad del habla, temblor. Aumento de ingesta de comida y boca seca.
Zuardi (1982)	Use de cannabis por lo menos en los 15 días antes del estudio	Oral	9-THC: 0,5 mg/kg CBD: 1 mg/kg Combinación de 9-THC (0,5 mg/kg) and CBD (1 mg/kg)	THC ansiogénico, el CBD antagonizó los efectos psicotrópicos subjetivos del THC y sin afectar al pulso.

*Estudios comparando la administración de 9-THC puro y derivados cannábicos*

Wachtel (2002)	Consumo de cannabis al menos una vez en los dos últimos meses y por lo menos 10 veces en su vida.	Oral y fumado	9-THC: 8,4 mg, 16,9 mg CBN: 0,30% CBD:0,05%	<i>Grupo oral:</i> voluntarios informan de mayores efectos de la droga después del 9-THC puro que después de tomar marihuana. <i>Grupo fumar:</i> El 9-THC puro induce menos efectos de droga que fumar marihuana, especialmente en la dosis inferior.
Chait (1992)	Usuarios de cannabis experimentados	Oral vs. fumado	Oral: 10mg, 15mg Fumado: 2,6%, 3,6%	Fumar e ingestión oral produjeron efectos subjetivos similares. Fumar marihuana produce mayores efectos generales de droga, mayor tasa cardiaca y menos ingestión de alimentos.
Hart (2002)	Fumadores de cannabis actuales, con una media de 6 porros/día	Oral vs. fumado	Oral: 20 mg de 9-THC Fumado: 3,1 % de 9-THC	Fumar e ingestión oral produjeron efectos subjetivos similares. Después de fumar marihuana, se observaron efectos subjetivos algo más pronunciados con una disminución más lenta a lo largo del tiempo. Se identificaron efectos subjetivos negativos y abstinencia sólo en el grupo de fumadores y no en el grupo de administración oral.

Nota. 9-THC: 9-Delta-tetrahidrocannabinol; 8-THC: 8-Delta-tetrahidrocannabinol ; CBN: Cannabinol; CBD: Cannabidiol; CBC: Cannabichromene.

## 2) Efectos farmacodinámicos

Los cannabinoides psicoactivos naturalmente presentes en el cánnabis han demostrado tener efectos farmacodinámicos tanto psicológicos como sistémicos (Tabla 2).

### - Medidas psicológicas

El 9-THC puro y los derivados cannábicos producen efectos dosis-dependientes, siendo más frecuentes las descripciones de sensaciones de intoxicación y estimulación. Otros efectos frecuentemente observados fueron la ansiedad, la sedación, desviaciones del rendimiento psicomotor, deterioro de la memoria, peor recuerdo de prosa, cambios emocionales y precisión perceptiva disminuida (Curran,

Brignell, Fletcher, Middleton, y Henry, 2002; D’Souza et al., 2008; Hunault et al., 2009; Martin-Santos et al., 2012; Ramesh, Haney, y Cooper, 2013; Schaefer, Gunn, y Dubowski, 1977).

Los artículos que compararon los efectos del cannabis en las diferentes vías de administración (oral vs. fumado) concluyen que la administración oral de 9-THC puro produce valoraciones subjetivas más bajas que fumar derivados cannábicos (Chait y Zacny, 1992; Hart et al., 2002) y no se traduce en deseo y síntomas de abstinencia (Hart et al., 2002).

Al comparar los efectos del 9-THC puro y los derivados cannábicos dentro de la misma vía de administración, se observaron diferencias menores en los efectos subjetivos (Wachtel, ElSohly, Ross, Ambre, y Wit, 2002). Según esca-

las analógicas visuales (Folstein y Luria, 1973), la marihuana ingerida por vía oral produce menos efectos subjetivos que el 9-THC puro oral. En cambio, cuando se fuma, la marihuana produjo mayores efectos subjetivos que fumar 9-THC puro. Estos resultados son consistentes con otros estudios que han mostrado que los cannabinoides como el CBN pierden sus efectos psicoactivos si se toman por vía oral (Pérez-Reyes, 1973).

Los estudios que analizaron la influencia de cannabinoides específicos en los efectos del 9-THC se centraron sobre todo en los CDB. Si bien desprovisto de psicoactividad (Pérez-Reyes, 1973), varios estudios incluidos en nuestra revisión sugieren que el CDB tiene una influencia potencial sobre los efectos finales del cannabis. Se ha mostrado que el CDB antagoniza y modula los efectos del 9-THC, como por ejemplo, el deterioro de la memoria y del recuerdo de la prosa (Morgan, Schafer, Freeman, y Curran, 2010). También parecen verse afectados la ansiedad y los síntomas similares a las psicóticas inducidos por el 9-THC si está presente el CDB (Morgan et al., 2012; Zuardi et al., 1982). Sin embargo, el rol del CDB parece complejo, ya que sus efectos no sólo dependen en su propia concentración sino también de la concentración del 9-THC, así como del orden de administración (Bhattacharyya et al., 2010; Ilan et al., 2005).

#### - Efectos sistémicos

Se encontraron efectos cardiovasculares dosis-dependientes, caracterizados por el marcado aumento de la tasa cardíaca en la mayoría de los voluntarios que participaron en estudios sobre cannabis. Fumar 9-THC puro indujo menos taquicardia que fumar los derivados cannábicos (Wachtel et al., 2002). Otros síntomas sistémicos eran la sensación de hambre (Schwope, Bosker, Ramaekers, Gorelick, y Huestis, 2012), disminución del equilibrio y aumento del tamaño de las pupilas (Zuurman et al., 2008).

No se describieron efectos sobre el sistema respiratorio en los artículos seleccionados. Dado que el cannabis habitualmente se fuma junto con tabaco, algunos estudios analizaron la potencial interacción entre las dos drogas. Si bien es escasa, la información disponible indica que el tabaco aumenta la proporción de los cannabinoides liberados (Van der Kooy, Pomahacova, y Verpoorte, 2009).

### 3) Potencias reportadas de los constituyentes psicoactivos naturalmente presentes

#### - 9-THC

Con unas pocas excepciones, el 9-THC es el cannabinoide presente en mayor proporción. Las mayores concentraciones de 9-THC identificadas en la revisión fueron el polvo de cannabis inglés (40,63%) y el hachís holandés (39,85%). Se ha informado de concentraciones inferiores de 9-THC en el cannabis herbal, con un máximo de

25,5% de 9-THC encontrado en Nueva Zelanda. Estudios que analizan cambios en las concentraciones de 9-THC a lo largo del tiempo describen grandes aumentos en la proporción del principal cannabinoide psicoactivo (Bruci et al., 2012; Burgdorf, Kilmer, y Pacula, 2011; ElSohly et al., 2000, 2016; Mehmedic et al., 2010) (Tabla 3).

#### - Otros cannabinoides que contribuyen a la psicoactividad del cannabis

No siempre se registraron concentraciones de cannabinoides psicoactivos diferentes del 9-THC (Tabla 3). Cuando están presentes, las concentraciones generalmente fueron bajas en comparación con el 9-THC. Un ejemplo es el CBN, cuya máxima concentración registrada fue de 7,7%, presente en aceite de hachís confiscado en EEUU (Mehmedic et al., 2010).

En cambio, si bien no psicoactivas, las concentraciones de CBD se registraron con frecuencia. A lo largo del tiempo, los porcentajes de CBD en el cannabis muestran una tendencia negativa, que es especialmente visible en el cannabis herbal (ElSohly et al., 2016; Mehmedic et al., 2010; Niesink, Rigter, Koeter, y Brunt, 2015; Potter, Clark, y Brown, 2008). En el cannabis de resina se encontraron potencias variables dependiendo del origen del derivado (Niesink et al., 2015; Pijlman, Rigter, Hoek, Goldschmidt, y Niesink, 2005; Tsumura et al., 2012).

## Discusión

Nuestra revisión resume la actual evidencia sobre la contribución de los cannabinoides naturalmente presentes a los efectos psicoactivos finales del cannabis. Hemos identificado tres cannabinoides (9-THC, 8-THC y CBD) y un metabolito humano del 9-THC (11-OH-THC) que han mostrado efectos psicoactivos. Más allá de los constituyentes psicoactivos naturalmente presentes, el 9-THC presenta los efectos psicoactivos más fuertes y está presente en la concentración más alta. Su metabolito 11-OH-THC produce efectos más intensos que aparecen antes. Los efectos psicológicos y sistémicos del cannabis son mayormente inducidos por el 9-THC, mientras que la contribución de otros cannabinoides psicoactivos es estimada como muy baja.

### Limitaciones en los informes farmacodinámicos del cannabis

Los estudios incluidos presentan grandes diferencias en aspectos cruciales de la metodología, lo que dificulta la comparación directa y un análisis más exhaustivo, como por ejemplo un meta-análisis. Uno de estos aspectos es la experiencia previa de los voluntarios, que variaba mucho (pasando de un consumo de cannabis de más de 10 veces en la vida a usuarios crónicos e intensos de cannabis). Al estudiar la farmacodinamia del cannabis, la experiencia previa es determinante para estimar los efectos agudos y a lar-

Tabla 3. Registros de concentraciones de cannabinoides en los artículos seleccionados.

Autor	Origen y año	Tipo de derivado	Concentraciones registradas de cannabinoides analizados					
Bruçi et al (2012)	Albania, 2011	Herbal	9-THC: 1,07%- 12,13 % CBD: 0,65% -2,02% CBN: 0,02% - 1,12%					
Burgdorf et al (2011)	USA; 1996-2008	No se indica	9-THC: 11,75 % CBD: 0,08 %					
EISohly (2000)	USA, 1980-1997	Cannabis, hachís, o aceite de hash	Las muestras de marihuana tenían menos del 1,5% de 9-THC en 1980 y ascendió a 4,2% de 9-THC en 1997. Hachís y aceite de hash no mostraron tendencias específicas de potencia. Otros cannabinoides, CBD, CBN y CBC no mostraron cambios significativos en su concentración a lo largo de los años.					
EISohly (2016)	USA, 1995-2014	Marihuana, hachís, o aceite de hash	La potencia de 9-THC en el cannabis herbal ha aumentado a lo largo del tiempo desde aproximadamente 4% de 9-THC en 1995 a aproximadamente 12% en 2014. Otros cannabinoides con contenido significativo son el CBD y el CBN (en aceite de hachís aproximadamente 2-5%). El contenido en CBD en derivados cannábicos ha caído desde aproximadamente 0,28% en 2001 a <0,15% en 2014. Se mantiene un promedio de CBD por debajo del 5% en el derivado de resina.					
Knight (2010)	Nueva Zelanda	Plantas cultivadas de cannabis hidropónico	9-THC: 4,3% -25,2%					
Mehmedic (2010)	USA, 1993-2008	Marihuana	%	Marihuana	Sinsemilla	Hierba de la cuneta	Hachís	Aceite de hash
		Sinsemilla	9-THC	3,4-6,1	5,8-13,4	0,3-0,5	2,5-29,3	6,5-31,5
		Hierba de la cuneta	CBD	0,2-0,5	0,2-0,5	1,5-2,4	0,8-4,9	0,1-1,3
		Hachís	CBN	0,2-0,4	0-0,2	0-0,2	1,3-2,3	0,6-7,7
		Aceite de hash	CBC	0,2-0,3	0,2-0,3	0,1-0,2	0,5-0,9	0,3-1,6
			CBG	0,1-0,3	0,1-0,5	<0,1	0,3-1	0,2-1,2
		THCV	<0,1	<0,1	<0,1	0,1-0,4	0,1-0,7	
Niesink (2015)	Países Bajos, 2005-2015	Cannabis herbal (Nederwiet y hierba de cannabis importada), resina de cannabis (Nederhasj y resina de cannabis importada)	Cannabis herbal: Nederwiet mostró altas dosis de THC pero apenas CBD; menos del 1% de estas muestras contenía más de 1% de CBD. Las potencias medias del Nederwiet más popular y más fuerte eran de 16,0±4,0%, 17,0±3,9%. El cannabis herbal tenía potencias menores de 9-THC (6,5±3,5%). La resina de cannabis importada tenía 16,5±6,3% y el Nederhasj presentaba niveles superiores de 9-THC (30,2±16,4%).					
van der Pol (2013)	Países Bajos, año no indicado	Porros de cannabis herbal y resina de cannabis	Herbal: 9-THC: 12,4% (rango 1,1–19,5, DT= 3,0); CBD: 0,2% (rango: 0,0–0,5, DT= 0,1) Resina: 9-THC: 12,2% (rango 2,9–24,7, DT= 6,0); CBD: 5,4% (rango: 0,2–7,9, DT= 1,5)					
Pijlman (2005)	Países Bajos, 2000-2004	Marihuana importada, cosecha propia marihuana, hachís importado y cosecha propia hachís	%	Marihuana importada	Cosecha propia Marih.	Hachís importado	Cosecha propia Hachís	
			9-THC	7,2	21,5	18,5	39,8	
			CBN	0,7	0	1,5	0,6	
		CBD	0,20	0,25	8,10	0,60		
Potter (2008)	Inglaterra, 2005	Resina	%	Herbal	Resina	Sinsemilla	Polvo	
		Herbal	9-THC	2,14	3,54	13,98	40,63	
		Sinsemilla	CBD	<0,1	4,17	<0,10	0,18	
		Polvo	CBC	0,22	0,34	0,2	0,41	
			THCV	0,17	0,10	<0,03	0,29	
			CBG	0,21	0,29	0,41	1,59	
		CBN	0,55	1,55	0,16	0,57		
Tsumura (2012)	Japón, 2010-2011	Hojas	%	Hojas	Brotos con semillas	Brotos sin semillas	Polvo	
		Brotos con semillas	9-THC	1,8	3,8	8,3	8,9	
		Brotos sin semillas	CBN	0,5	1,1	1,3	1,2	
		Polvo	CBD	0,2	0,2	0,1	0,1	
Turner (1974)	Diferentes orígenes, década de 1970	Plantas de cannabis	Nepal: 2,81% THC, 0,21% CBD Méjico: 1,68% THC, 0,27% CBD Paquistán: 1,30% THC, 1,14% CBD USA: 0,35% THC, 1,42% CBD Otros los cannabinoides encontrados fueron: CBC, THCV y CBL.					

Nota. 9-THC: 9-Delta-tetrahidrocannabinol; CBN: Cannabinol; CBD: Cannabidiol; CBC: Cannabichromene; CBG: cannabigerol; THCV: Tetrahidrocannabivarin; CBL: Cannabicyclol.

go plazo, debido a la presencia de los niveles de depósito y de tolerancia (Abood y Martin, 1992; De Souza et al., 1974; Sharma, Murthy, y Bharath, 2012). Las diferencias metodológicas también afectan la medición de los resultados, pasando de auto-evaluaciones subjetivas de efectos similares a la marihuana en los estudios más antiguos (Pérez-Reyes, 1973) a descripciones mucho más complejas usando escalas validadas, en los artículos más recientes recuperados (Englund et al., 2016).

Otro aspecto importante a considerar es la vía de administración. Las diferencias juegan un papel clave en los efectos del cannabis, con un impacto directo en los cannabinoides farmacocinéticos. Un ejemplo es el CBN, que produce efectos psicoactivos si se inyecta por vía intravenosa pero no por administración oral (Pérez-Reyes, 1973). Otro ejemplo son los síntomas de abstinencia, que aparecieron después de fumar marihuana pero no después de la ingestión oral de 9-THC puro (Hart et al., 2002). Como habitualmente se fuma el extracto de cannabis, estos estudios tienen implicaciones importantes para la evaluación de los efectos del cannabis en la salud.

Además, las dosis de 9-THC en los artículos seleccionados difieren ampliamente. En consecuencia, como el cannabis tiene efectos dosis-dependientes (D'Souza et al., 2008; Wachtel et al., 2002), se describieron síntomas variables. No podemos rechazar que, debido a la composición compleja del cannabis, incluso los derivados cannábicos que contienen niveles similares de 9-THC pueden haber sido diferentes con respecto a otros cannabinoides. Las características como el origen de la materia vegetal, la parte analizada o el producto derivado del cannabis siempre deben considerarse. Además, con el fin de permitir comparaciones entre estudios, también los datos sobre otros cannabinoides distintos del 9-THC deben registrarse.

### ***Evaluación del rol de otros cannabinoides distintos del 9-THC***

Nuestra revisión pone de relieve que, por ahora, se considera el 9-THC como el cannabinoide principal responsable de los efectos psicoactivos del cannabis. Las investigaciones se han centrado en el 9-THC, si bien el cannabis se consume sobre todo en forma de derivado cannábico. Con el fin de evitar informes farmacológicos contradictorios, varios autores han indicado que otros cannabinoides herbales deben considerarse al evaluar los efectos del cannabis (Eichler et al., 2012; Mechoulam, 2005; Turner, 1974). Nuestra revisión muestra que, en la mayoría de las ocasiones, ni siquiera se analizan otros los cannabinoides psicoactivos.

Se podría encontrar un perfil común de los efectos del cannabis, incluyendo efectos subjetivos (sentirse colocado, estimulado) y efectos sistémicos (cambios en la tasa cardíaca). Estudios que han investigado si el 9-THC es el único responsable de la psicoactividad del cannabis concluyen que la administración de 9-THC puro y de derivados can-

nábicos producen efectos similares que no difieren significativamente (Ilan et al., 2005; Wachtel et al., 2002). Las implicaciones clínicas debidas a la interacción del 9-THC con el CBD todavía están siendo disputadas, y los artículos incluidos muestran que los efectos agudos de modulación del CBD dependen de varios factores, como, por ejemplo, la proporción de la concentración, la forma de administración o el orden de administración (Englund et al., 2013; Haney et al., 2016; Ilan et al., 2005; Zuardi et al., 1982). Los efectos descritos reflejan las condiciones de laboratorio, que pueden diferir de las condiciones de la vida real. Es más, los datos sobre las concentraciones de CBD indican que, especialmente en el cannabis herbal, el CBD sólo está presente en concentraciones menores. Por ello y como se ha mencionado en revisiones anteriores sobre la interacción del CBD y el 9-THC, la evidencia sugiere que las implicaciones clínicas del CBD sobre los resultados del cannabis con respecto a la salud requieren más investigación, que incluya muestras más grandes y análisis de los efectos a largo plazo (Haney et al., 2016; Hollister y Gillespie, 1975; Leweke, Mueller, Lange, y Rohleder, 2016; Zhornitsky y Potvin, 2012).

### ***Potencias de cannabis e implicaciones para la salud***

En nuestra selección de artículos, la concentración más alta utilizada para analizar los efectos farmacodinámicos fue de 69 mg de 9-THC (23%) (Hunault et al., 2008, 2009), aunque las altas concentraciones utilizadas en la investigación pueden ser inferiores que algunas de las potencias registradas, como las muestras que contenían entre 30% y 40% de 9-THC que fueron reportadas por varios autores. Sin embargo, debido al hecho de que algunos registros corresponden a decomisos policíacos, los datos sobre la potencia pueden no ser representantes del cannabis común de la calle.

Algunos autores afirman que, cuando se cultiva para uso recreativo, conseguir cannabis más fuerte se ha convertido en una meta habitual (Knight et al., 2010; Mehmedic et al., 2010; Pijlman et al., 2005). Los cambios en la concentración se han centrado en el 9-THC, mientras que otros cannabinoides se mantienen o disminuyen (Mehmedic et al., 2010). La mayoría de las concentraciones de 9-THC eran superiores a las concentraciones de otros cannabinoides, que mayormente no superan el 8%.

Se requiere más información acerca de cuáles de los efectos nocivos del cannabis se agravarían con dosis superiores, especialmente en casos de uso crónico e intenso. Sin embargo, nuestra revisión muestra que hay una tendencia a simular las condiciones reales del consumo de cannabis en las investigaciones. Un ejemplo es el análisis de extractos de cannabis mezclados con tabaco (Hunault et al., 2008, 2009; Van der Kooy, Pomahacova, y Verpoorte, 2008; Van der Kooy et al., 2009) o los preparados de los propios voluntarios (Morgan et al., 2012; van der Pol et al., 2013).

Otra cuestión de creciente preocupación es el uso de cannabinoides sintéticos muy potentes, que pueden ocasionar efectos nocivos graves en la salud. Nuestra revisión no consideró estos compuestos debido al hecho de que su prevalencia de uso en nuestro contexto es muy inferior al uso de los derivados (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, 2015; Plan Nacional sobre Drogas, 2016).

### **Limitaciones y puntos fuertes de la revisión sistemática**

Nuestra revisión tiene varias limitaciones potenciales. Por un lado, las diferencias en las características de los estudios dificultaban la extracción equivalente de datos para su comparación en un meta-análisis. Por otro lado, el sesgo de publicación y la limitación de las bases de datos pueden haber producido algún tipo de pérdida de información. Sin embargo, nuestra revisión se diseñó con el fin de encontrar y evaluar estudios relevantes o de calidad que aborasen el tema.

Nuestra revisión tiene varios aspectos positivos. Que sepamos, es la primera revisión sistemática de la literatura que se centra en la psicoactividad, considerando las propiedades farmacodinámicas y las potencias de varios cannabinoides. Nuestro estudio también señala que varios aspectos de la psicoactividad del cannabis aún son poco claros, sobre todo porque la investigación no se ha centrado en cómo los cannabinoides pueden influir de forma individual en los efectos finales del cannabis.

### **Conclusiones**

La evidencia actual indica que, de los constituyentes naturalmente presentes en el cannabis, el 9-THC es el cannabinoide psicoactivo más potente. Además, en comparación con otros cannabinoides, su concentración en los derivados es muy superior. Por ello, al evaluar los efectos del cannabis, el 9-THC se debe considerar como el contribuyente principal a la psicoactividad del cannabis.

El cannabis es la droga ilícita más abusada en todo el mundo y constituye un importante problema de salud pública. Se requiere metodología estandarizada para superar las limitaciones actuales en la investigación del cannabis. Se requiere trabajar con una unidad estándar de cannabis que cuantifique el principal cannabinoide del cannabis con implicación en la psicoactividad. Se espera que esta unidad facilite la homogeneización de los registros del cannabis, que es fundamental para mejorar la investigación epidemiológica y las intervenciones de salud pública.

### **Aportaciones**

Cristina Casajuana Kögel, Hugo López-Pelayo, María Mercedes Balcells y Antoni Gual diseñaron el estudio. Cristina Casajuana hizo la primera redacción del manuscrito.

Todos los demás autores contribuyeron a la edición y revisión final del manuscrito. Todos los autores aprobaron el documento final.

### **Agradecimientos**

Ministerio de Sanidad y Consumo (PNSD 2013I082), Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica, IDIBAPS y Generalitat de Catalunya. Las conclusiones del artículo son únicamente responsabilidad de los autores y no necesariamente representan los puntos de vista oficiales de las instituciones, que no tenían ningún otro papel en el diseño del estudio, recogida, análisis, e interpretación de los datos; en la redacción del artículo; o en la decisión de presentar el artículo para su publicación.

### **Declaración**

Hugo López-Pelayo ha recibido becas de viaje de los laboratorios Lundbeck, Lilly, Pfizer, Rovi, Esteve y honorarios y becas de viaje de Janssen. Antoni Gual ha recibido becas honorarias, ayudas a la investigación y becas de viaje de Lundbeck, Janssen, Pfizer, Lilly, Abbvie D&A Pharma, y Servier. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto potencial de intereses.

### **References**

- Abood, M. E. y Martin, B. R. (1992). Neurobiology of marijuana abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 201–206. doi:10.1016/0165-6147(92)90064-D.
- Adams, I. B. y Martin, B. R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91, 1585–1614. doi:10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x.
- Appendino, G., Chianese, G. y Tagliatela-Scafati, O. (2011). Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 18, 1085–1099. doi:10.2174/092986711794940888.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., ... McGuire, P. K. (2010). Opposite Effects of  $\delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35, 764–774. doi:10.1038/npp.2009.184.
- Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M. y Wang, G. S. (2013). The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33, 195–209. doi:10.1002/phar.1187.
- Bruci, Z., Papoutsis, I., Athanaselis, S., Nikolaou, P., Pazari, E., Spiliopoulou, C. y Vyshka, G. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Science International*, 222, 40–46. doi:10.1016/j.forsciint.2012.04.032.

- Burgdorf, J. R., Kilmer, B. y Pacula, R. L. (2011). Heterogeneity in the composition of marijuana seized in California. *Drug and Alcohol Dependence*, *117*, 59–61. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.11.031.
- Chait, L. D. y Zacny, J. P. (1992). Reinforcing and subjective effects of oral  $\delta$ -9-THC and smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, *107*, 255–262. doi:10.1007/BF02245145.
- Curran, V., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P. y Henry, J. (2002). Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*, *164*, 61–70. doi:10.1007/s00213-002-1169-0.
- D'Souza, D. C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., ... Krystal, J. (2008). Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 2505–2516. doi:10.1038/sj.npp.1301643.
- Dalton, W. S., Martz, R., Lemberger, L., Rodda, B. E. y Forney, R. B. (1976). Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *19*, 300–309. doi:10.1002/cpt1976193300.
- De Souza, M. R. C., Karniol, I. G. y Ventura, D. F. (1974). Human tonal preferences as a function of frequency under  $\delta$ -8-tetrahydrocannabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *2*, 607–611. doi:10.1016/0091-3057(74)90028-8.
- Dewey, W. L. (1987). Cannabinoid pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, *20*, 293–294. doi:10.1016/0378-8741(87)90061-4.
- Eichler, M., Spinedi, L., Unfer-Grauwiler, S., Bodmer, M., Surber, C., Luedi, M. y Drewe, J. (2012). Heat Exposure of Cannabis sativa Extracts Affects the Pharmacokinetic and Metabolic Profile in Healthy Male Subjects. *Planta Medica*, *78*, 686–691. doi:10.1055/s-0031-1298334.
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S. y Church, J. C. (2016). Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biological Psychiatry*, *79*, 613–619. doi:10.1016/j.biopsych.2016.01.004.
- ElSohly, M. A., Ross, S. A., Mehmedic, Z., Arafat, R., Yi, B. y Banahan, B. F. (2000). Potency trends of delta-9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980–1997. *Journal of Forensic Sciences*, *45*, 24–30. Retrieved at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641915>.
- ElSohly, M. A. y Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, *78*, 539–548. doi:10.1016/j.lfs.2005.09.011.
- Englund, A., Atakan, Z., Kralj, A., Tunstall, N., Murray, R. y Morrison, P. (2016). The effect of five day dosing with THCV on THC-induced cognitive, psychological and physiological effects in healthy male human volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover pilot trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*, 140–151. doi:10.1177/0269881115615104.
- Englund, A., Morrison, P. D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., ... Kapur, S. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology*, *27*, 19–27. doi:10.1177/0269881112460109.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2012). Prevalence of Cannabis use in the European Union and Norway. Lisbon (Portugal). Retrieved at <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/prevalence-daily-cannabis-use-european-union-and-norway>.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2016). *European Drug Report 2016: Trends and Developments*. Luxembourg. Retrieved at <http://www.emcdda.europa.eu/edr2016>.
- Folstein, M. F. y Luria, R. (1973). Reliability, validity, and clinical application of the visual analogue mood scale. *Psychological Medicine*, *3*, 479–483. doi:10.1017/S0033291700054283.
- Gaoni, Y. y Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, *86*, 1646–1647. doi:10.1021/ja01062a046.
- Greenwald, M. K. y Stitzer, M. L. (2000). Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, *59*, 261–275. doi:10.1016/S0376-8716(99)00128-3.
- Gual, A., Martos, A. R., Lligona, A., Llopis, J. J., Lligona, A. y Llopis, J. J. (1999). Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol and Alcoholism*, *34*, 153–160. doi:10.1093/alcac/34.2.153.
- Hall, W. (2009). The adverse health effects of cannabis use: What are they, and what are their implications for policy? *International Journal of Drug Policy*, *20*, 458–466. doi:10.1016/j.drugpo.2009.02.013.
- Hall, W. y Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, *374*, 1383–1391. doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0.
- Haney, M., Malcolm, R. J., Babalonis, S., Nuzzo, P. A., Cooper, Z. D., Bedi, G., ... Walsh, S. L. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 1974–1982. doi:10.1038/npp.2015.367.
- Hart, C., Ward, A., Haney, M., Comer, S., Foltin, R. y Fischman, M. (2002). Comparison of smoked marijuana and oral  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology*, *164*, 407–415. doi:10.1007/s00213-002-1231-y.
- Hazekamp, A., Bastola, K., Rashidi, H., Bender, J. y Verpoorte, R. (2007). Cannabis tea revisited: A systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea.

- Journal of Ethnopharmacology*, 113, 85–90. doi:10.1016/j.jep.2007.05.019.
- Hollister, L. E. (1973). Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia*, 29, 825–826. doi:10.1007/BF01946311.
- Hollister, L. E. (1974). Structure-Activity Relationships in Man of Cannabis Constituents, and Homologs and Metabolites of  $\gamma$ -Delta;<sup>9</sup>-Tetrahydrocannabinol. *Pharmacology*, 11, 3–11. doi:10.1159/000136462.
- Hollister, L. E. (1987). Health aspects of cannabis. *Journal of Ethnopharmacology*, 19, 341–342. doi:10.1016/0378-8741(87)90030-4.
- Hollister, L. E. y Gillespie, H. (1975). Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 18, 80–3. Retrieved at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citationlist\\_uids=1097148](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citationlist_uids=1097148).
- Hollister, L. E. y Gillespie, H. K. (1973). Delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabinol; Comparison in man by oral and intravenous administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 14, 353–357. doi:10.1002/cpt1973143353.
- Hunault, C. C., Mensinga, T. T., Böcker, K. B. E., Schipper, C. M. A., Kruidenier, M., Leenders, M. E. C., ... Meulenbelt, J. (2009). Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology*, 204, 85–94. doi:10.1007/s00213-008-1440-0.
- Hunault, C. C., Mensinga, T. T., de Vries, I., Kelholt-Dijkman, H. H., Hoek, J., Kruidenier, M., ... Meulenbelt, J. (2008). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology*, 201, 171–181. doi:10.1007/s00213-008-1260-2.
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A. y de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behavioural Pharmacology*, 16, 487–496. doi:10.1097/00008877-200509000-00023.
- Karniol, I. G. y Carlini, E. A. (1973). Comparative Studies in Man and in Laboratory Animals on delta-8 and delta-9-trans-Tetrahydrocannabinol. *Pharmacology*, 9, 115–126.
- Knight, G., Hansen, S., Connor, M., Poulsen, H., McGovern, C. y Stacey, J. (2010). The results of an experimental indoor hydroponic Cannabis growing study, using the “Screen of Green” (ScrOG) method—Yield, tetrahydrocannabinol (THC) and DNA analysis. *Forensic Science International*, 202, 36–44. doi:10.1016/j.forsci-int.2010.04.022.
- Lemberger, L., Martz, R., Rodda, B., Forney, R. y Rowe, H. (1973). Comparative Pharmacology of  $\delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and its Metabolite, 11-OH- $\delta$ -9-Tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Investigation*, 52, 2411–2417. doi:10.1172/JCI107431.
- Leweke, F. M., Mueller, J. K., Lange, B. y Rohleder, C. (2016). Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biological Psychiatry*, 79, 604–612. doi:10.1016/j.biopsych.2015.11.018.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*, 6, e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
- Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., ... McGuire, P. K. (2012). Acute effects of a single, oral dose of  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 4966–4979. doi:10.1080/13734286.2012.706415.
- Mechoulam, R. (2005). Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *British Journal of Pharmacology*, 146, 913–915. doi:10.1038/sj.bjp.0706415.
- Mechoulam, R. y Hanuš, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids*, 108, 1–13. doi:10.1016/S0009-3084(00)00184-5.
- Mehmedic, Z., Chandra, S., Slade, D., Denham, H., Foster, S., Patel, A. S., ... ElSohly, M. A. (2010). Potency trends of  $\delta$ -9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *Journal of Forensic Sciences*, 55, 1209–1217. doi:10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x.
- Morgan, C. J. A., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., ... Curran, H. V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological Medicine*, 42, 391–400. doi:10.1017/S0033291711001322.
- Morgan, C. J. A., Schafer, G., Freeman, T. P. y Curran, H. V. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *The British Journal of Psychiatry*, 197, 285–290. doi:10.1192/bjp.bp.110.077503.
- Niesink, R. J. M., Rigter, S., Koeter, M. W. y Brunt, T. M. (2015). Potency trends of  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005–15. *Addiction*, 110, 1941–1950. doi:10.1111/add.13082.
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. (2015). *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Informe 2015*.
- Pérez-Reyes, (1973). A comparison of the Pharmacological Activity in Man of Intravenously Administered Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabinol, and Cannabidiol. *Experientia*, 1368–1369.

- Pijlman, F., Rigter, S., Hoek, J., Goldschmidt, H. y Niesink, R. (2005). Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addiction Biology*, *10*, 171–180. doi:10.1080/13556210500123217.
- Plan Nacional sobre Drogas. (2016). *Encuesta sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES) 2014/5*.
- Potter, D. J., Clark, P. y Brown, M. B. (2008). Potency of  $\delta$  9 -THC and Other Cannabinoids in Cannabis in England in 2005: Implications for Psychoactivity and Pharmacology. *Journal of Forensic Sciences*, *53*, 90–94. doi:10.1111/j.1556-4029.2007.00603.x.
- Ramesh, D., Haney, M. y Cooper, Z. D. (2013). Marijuana's dose-dependent effects in daily marijuana smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *21*, 287–293. doi:10.1037/a0033661.
- Schaefer, C. F., Gunn, C. G. y Dubowski, K. M. (1977). Dose-Related heart-rate, perceptual, and decisional changes in man following marijuana smoking. *Perceptual and Motor Skills*, *44*, 3–16. doi:10.2466/pms.1977.44.1.3.
- Schwoppe, D. M., Bosker, W. M., Ramaekers, J. G., Gorelick, D. A. y Huestis, M. A. (2012). Psychomotor Performance, Subjective and Physiological Effects and Whole Blood 9-Tetrahydrocannabinol Concentrations in Heavy, Chronic Cannabis Smokers Following Acute Smoked Cannabis. *Journal of Analytical Toxicology*, *36*, 405–412. doi:10.1093/jat/bks044.
- Sharma, P., Murthy, P. y Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian Journal of Psychiatry*, *7*, 149–156.
- Stockwell, T., Blaze-Temple, D. y Walker, C. (1991). The effect of “standard drink” labelling on the ability of drinkers to pour a “standard drink”. *Australian Journal of Public Health*, *15*, 56–63.
- Tsumura, Y., Aoki, R., Tokieda, Y., Akutsu, M., Kawase, Y., Kataoka, T., ... Kurahashi, K. (2012). A survey of the potency of Japanese illicit cannabis in fiscal year 2010. *Forensic Sci Int*, *221*, 77–83. doi:10.1016/j.forsci-int.2012.04.005.
- Turner, C. E. (1974). Active substances in marijuana. *Archivos de Investigacion Médica*, *5*, 135–140. Retrieved at <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0016319961&partnerID=40ymd5=b11249203357e0c165116cf456425f6c>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2015). *World Drug Report 2015*. New York: United Nations. Retrieved at [https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World\\_Drug\\_Report\\_2015.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf)
- Urrútia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, *135*, 507–511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015.
- Van der Kooy, F., Pomahacova, B. y Verpoorte, R. (2008). Cannabis Smoke Condensate I: The Effect of Different Preparation Methods on Tetrahydrocannabinol Levels. *Inhalation Toxicology*, *20*, 801–804. doi:10.1080/08958370802013559.
- Van der Kooy, F., Pomahacova, B. y Verpoorte, R. (2009). Cannabis Smoke Condensate II: Influence of Tobacco on Tetrahydrocannabinol Levels. *Inhalation Toxicology*, *21*, 87–90. doi:10.1080/08958370802187296.
- Van der Pol, P., Liebregts, N., de Graaf, R., Korf, D. J., van den Brink, W. y van Laar, M. (2013). Validation of self-reported cannabis dose and potency: an ecological study. *Addiction*, *108*, 1801–1808. doi:10.1111/add.12226.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. y Weiss, S. R. B. (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*, *370*, 2219–2227. doi:10.1056/NEJMra1402309.
- Wachtel, S., ElSohly, M. A., Ross, S., Ambre, J. y Wit, H. de. (2002). Comparison of the subjective effects of  $\delta$  9 -tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*, *161*, 331–339. doi:10.1007/s00213-002-1033-2.
- World Health Organization. (2004). Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence. *Addiction*, *99*, 1361–1362. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00906.x.
- World Health Organization. (2016). The health and social effects of nonmedical cannabis use. Retrieved at [http://who.int/substance\\_abuse/publications/msbcannabis.pdf?ua=1](http://who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf?ua=1).
- Zhornitsky, S. y Potvin, S. (2012). Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*, *5*, 529–552. doi:10.3390/ph5050529.
- Zuardi, A. W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E. y Karniol, I. G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*, *76*, 245–250. doi:10.1007/BF00432554.
- Zuurman, L., Roy, C., Schoemaker, R., Hazekamp, A., den Hartigh, J., Bender, J., ... van Gerven, J. (2008). Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *Journal of Psychopharmacology*, *22*, 707–716. doi:10.1177/0269881108089581.

## Impacto del consumo episódico excesivo de alcohol en la adolescencia. ¿Lo estamos haciendo bien?

### *Impact of Binge Drinking (BD) in Adolescence. Are we doing it right?*

ANA MAGDALENA VARGAS-MARTÍNEZ\*, MARTA TRAPERO-BERTRAN\*\*, EUGENIA GIL-GARCÍA\*\*\*, MARTA LIMA-SERRANO\*\*\*.

\* Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia de Salamanca. Salamanca, España. \*\* Facultad de Ciencias Económicas y Sociales. Universitat Internacional de Catalunya (UIC). Barcelona, España. \*\*\* Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

**E**stimado Sr. Editor,  
El consumo excesivo de alcohol y los trastornos de uso de alcohol son la causa principal de muerte y discapacidad a nivel mundial (OMS, 2014). Según la Organización Mundial de la Salud, el 10% de las muertes entre adolescentes (con edades entre los 15-19 años) en la Región Europea fueron atribuibles a alcohol (Drost et al. 2016).

Hoy en día, el consumo episódico excesivo de alcohol (BD, *binge drinking*) es uno de los patrones de consumo de alcohol más prevalentes. En el año 2015, se estimó que el 35% de los adolescentes europeos con edades entre los 15-16 años participó al menos una vez en BD en los últimos 30 días (The ESPAD Group, 2016). Es más, en España, según la serie de encuestas sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias, ESTUDES 2014-2015, el 32,2% han participado en BD al menos una vez en el último mes (Plan Nacional de Drogas, 2016), mientras que un estudio reciente de Golpe, Gómez, Braña, Varela y Rial (2017) llegó a la conclusión que el 33,1% de los adolescentes españoles consumieron alcohol de manera intensiva en el último año, y el 20% en el último mes (3 o más bebidas alcohólicas por ocasión de consumo y embriaguez). Además, el 19,8% de los adolescentes tenían un consumo de alcohol de riesgo, sin diferencias significativas por género. Romo-Avilés, Marcos-Marcos, Tarragona-Camacho, Gil-García y Marquina-Márquez (2016) encontraron diferencias menores entre niños y niñas respecto de la cantidad de alcohol consu-

mida durante la participación en un botellón. Esto sugiere que ha aumentado el consumo intensivo de alcohol y el BD en las niñas.

En la Unión Europea, los costes atribuidos al alcohol se estimaron en €125 billones en el año 2003. En España, el coste social total del consumo de alcohol puede representar el 1% del producto interior bruto (más de €10 billones) (Pulido, Indave-Ruiz, Ruiz-García, Bartroli y Barrio, 2014).

No hemos encontrado ningún estudio sobre los costes asociados con el BD y el consumo de alcohol entre menores en Europa, pero estudios anteriores han mostrado que consumidores jóvenes de alcohol tienen mayor riesgo de: ser víctimas y perpetradores de violencia juvenil; tener un nivel bajo de estudios; tener menor expectativa de realizar estudios universitarios; y suponer una carga en términos económicos para el sistema de justicia penal y para el sector de la educación (OMS, 2014).

Basado en la evidencia, BD se relaciona principalmente con efectos agudos en jóvenes, como intoxicaciones agudas, lesiones accidentales e intencionadas, accidentes de tráfico, problemas académicos debido a la disminución del rendimiento cognitivo y la alteración cerebral como del absentismo escolar debido a los síntomas de la resaca que resulta de la intoxicación aguda de alcohol, relaciones sexuales sin protección y no planificadas, consumo de otras drogas, problemas con la ley debido a la reducción de las capacidades cognitivas y verbales para resolver conflictos y el desarrollo de un trastorno de uso de alcohol en

Recibido: Octubre 2017; Aceptado: Noviembre 2017.

#### Enviar correspondencia a:

Ana Magdalena Vargas-Martínez. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia de Salamanca. Calle Compañía 5. Salamanca 37002 (España). Teléfono móvil: 670709328. E-mail: [vargasmartinezam@gmail.com](mailto:vargasmartinezam@gmail.com)

la adultez (Pulido et al., 2014, Windle y Windle, 2017). Las investigaciones de Windle y Windle en el año 2017 encontraron que la fiabilidad diagnóstica de problemas relacionados con el alcohol entre adolescentes para predecir la dependencia del alcohol 7 años más tarde fue del 74%. En España, la prevalencia anual de intoxicación etílica aguda autoinformada superó el 30% de la población con edades entre los 15-34 años en el año 2011, siendo más elevada en los adolescentes con edades entre los 15-16 años (Pulido et al., 2014).

No obstante, todos estos eventos adversos o agudos podrían estar asociados con consecuencias económicas en términos de, por ejemplo, asistencia sanitaria ambulatoria, ingresos hospitalarios, algunos costes directos asociados con la violencia, tales como cuidados de emergencia, servicios policiales o de justicia penal, accidentes de tráfico que conllevan atención sanitaria y absentismo escolar (Pulido et al., 2014; OMS, 2014).

Dada la prevalencia elevada y las consecuencias sanitarias, sociales y económicas del uso de alcohol y de BD, la necesidad de implementar estrategias preventivas es obvia. ¿Qué medidas para la prevención del uso de alcohol se implementan en la actualidad? Hasta la fecha, se han diseñados programas diferentes para prevenir el uso de alcohol entre adolescentes (Foxcroft y Tsertsvadze, 2012; Jander, Crutzen, Mercken, Candel y de Vries, 2016). Hoy en día hay algunos programas de prevención, informáticos y online, pero su uso es habitualmente más extendido a nivel internacional.

Un metaanálisis de intervenciones a medida basadas en la web para cambiar conductas relacionadas con la salud mostró que dichas intervenciones tienen un impacto significativo en las tasas de factores de riesgo conductuales (Krebs, Prochaska y Rossi, 2010). Primero, estas intervenciones tienen el potencial de alcanzar a muchas personas de clases sociales y edades diferentes. Esto es posible porque un porcentaje importante de la población actualmente tiene acceso a Internet. Segundo, la información personalizada es percibida como más relevante que la información no personalizada (Schulz et al., 2014).

A pesar de la existencia de intervenciones a niveles internacional y nacional (Foxcroft y Tsertsvadze, 2012) con el fin de prevenir el uso de alcohol, su eficiencia y relación coste-eficacia ha sido evaluada en muy pocas ocasiones (Drost et al., 2016). Dada la coyuntura actual de presupuestos limitados, analizar la eficacia en términos de coste de las intervenciones es necesaria para la toma de decisiones en cuestiones relacionadas con la salud. Por lo tanto, el análisis de la relación coste-eficacia es una herramienta útil para valorar si una intervención es interesante, y para influenciar en las políticas y la planificación sanitaria.

En definitiva, existen huecos importantes respecto de la información sobre los impactos negativos resultantes del consumo de alcohol en España, en particular en la esti-

mación de su carga sobre la mortandad y la morbilidad, la prevalencia de los trastornos de uso de alcohol, los costes sociales del consumo y la eficiencia de las intervenciones o los programas preventivos. Por lo tanto, es necesario evaluar la carga económica y valorar las intervenciones en BD en términos económicos.

## Contribuciones de los autores

AM Vargas-Martínez preparó el borrador inicial y coordinó el trabajo. E Gil-García revisó el trabajo y aportó la perspectiva de género. M Lima-Serrano y M Trapero-Bertran hicieron contribuciones sustanciales y revisiones importantes al contenido del texto. El conjunto de autores aprobó la versión definitiva del mismo.

## Financiación

Este estudio ha sido preparado en el marco del proyecto de investigación "ALCOHOL ALERT: Design, validation and evaluation of the program of selective prevention of alcohol abuse in adolescents: web-based computer-tailored intervention" (PI-0031-2014) [ALERTA DE ALCOHOL: Diseño, validación y evaluación del programa de prevención selectivo del abuso de alcohol entre adolescentes: intervención informático online], financiado por la Fundación Pública de Andalucía "Progreso y Salud" para la financiación de la investigación y la innovación biomédica en las ciencias de la salud en Andalucía para el año 2014 (Terapias Avanzadas).

## Conflicto de intereses

Ninguna.

## Referencias

- Drost, R. M., Paulus, A. T. G., Jander, A. F., Mercken, L., de Vries, H., Ruwaard, D., y Evers, S. M. (2016). A web-based computer-tailored alcohol prevention program for adolescents: Cost-Effectiveness and intersectoral costs and benefits. *Journal of Medical Internet Research*, 18, e93. doi:10.2196/jmir.5223.
- Foxcroft, D. R., y Tsertsvadze, A. (2012). Universal school-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Evidence-Based Child Health*, 7, 450-575. doi:10.1002/ebch.1829.
- Golpe, S., Gómez, P., Braña, T., Varela, J., y Rial, A. (2017). The relationship between consumption of alcohol and other drugs and problematic Internet use among adolescents. *Adicciones*, 29, 268-277. doi:10.20882/adicciones.959.
- Jander, A., Crutzen, R., Mercken, L., Candel, M., & de Vries, H. (2016). Effects of a Web-Based Computer-Tailo-

red Game to Reduce Binge Drinking Among Dutch Adolescents: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18, e29. doi:10.2196/jmir.4708.

Krebs, P., Prochaska, J.O. y Rossi, J.R. (2010). A meta-analysis of computer-tailored interventions for health behaviour change. *Preventive Medicine*, 51: 214-221.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2014). *Global status report on alcohol and health*. Extraído de [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/).

Plan Nacional sobre Drogas. (2016). Encuesta sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES) 2014-2015. Madrid, España: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Extraído de [http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016\\_ESTUDES\\_2014-2015.pdf](http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_ESTUDES_2014-2015.pdf).

Pulido, J., Indave-Ruiz, B.I., Ruiz-García, M., Bartroli, M. & Barrio, G. (2014). Estudios poblacionales en España sobre daños relacionados con el consumo de alcohol. *Revista de Salud Pública*, 8: 493-513.

Romo-Avilés, N., Marcos-Marcos, J, Tarragona-Camacho, A., Gil-García, E. y Marquina-Márquez, A. (2016). "I like to be different from how I normally am": Heavy alcohol consumption among female Spanish adolescents and the unsettling of traditional gender norms. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. Avance de publicación online. doi:10.1080/09687637.2016.1259390.

Schulz, D.N., Smit, E.S., Stanczyk, N.E., Kremers, S.P., de Vries, H. y Evers, S.M. (2014). Economic evaluation of a web-based tailored lifestyle intervention for adults: findings regarding cost-effectiveness and cost-utility from a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 16, e91. doi:10.2196/jmir.3159.

The ESPAD Group. (2016). *ESPAD Report 2015: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Retrieved at [http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD\\_report\\_2015.pdf](http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf).

Windle, M. y Windle, R. (2017). The Measurement of Adolescent Alcohol Problems via Item Response Theory and Their 15-Year Prospective Associations with Alcohol and Other Psychiatric Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41, 399-406. doi:10.1111/acer.13301.

## “Carga de diazepam”: ¿puede una estrategia para prevenir abstinencia al alcohol usarse con éxito para tratar la dependencia a benzodiacepinas?

### “Diazepam loading”: ¿Can a strategy for preventing alcohol withdrawal be used to treat benzodiazepine use disorder?

CLARA OLIVERAS\*, ADRIANA FORTEA\*, LAURA ESPINOSA\*, PABLO BARRIO\*, ANNA LLIGOÑA\*, MERCÈ BALCELLS-OLIVERO\*.

\* Addictions Unit. Psychiatry Department. Clinical Neuroscience Institute. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona. Spain.

Sr. Editor,  
Las benzodiacepinas (BZDs) son fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) ampliamente utilizados en la población para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, a pesar de tener efectos secundarios adversos a largo plazo (Fortea González, Oriolo, Balcells Oliveró, Sánchez Del Valle y Castellvi, 2017). De forma similar al alcohol, están implicadas en fenómenos de tolerancia y dependencia tras un consumo continuado. La discontinuación en estos casos puede producir síntomas abstinenciales como temblor, ansiedad, convulsiones y, ocasionalmente, la muerte (Brett y Murnion, 2015).

El diazepam es una BZD empleada para tratar y prevenir la abstinencia alcohólica (Bird y Makela, 1994), así como la abstinencia a BZDs. El diazepam tiene una vida media de eliminación larga (20-100 horas) al igual que su metabolito hepático activo, el nordiazepam (36-200 horas) (Greenblatt, Shader, Divoll y Harmatz, 1981), lo que hace posible que existan de forma prolongada concentraciones terapéuticas incluso después de tratamientos de corta duración (Muzyk, Leung, Nelson, Embury y Jones, 2013). Tiene además una naturaleza altamente lipofílica que le permite un rápido inicio de acción, alcanzando rápidamente su concentración máxima en el SNC.

Entre las estrategias para el abordaje de la abstinencia alcohólica, se considera válido el empleo de dosis de carga de BZDs (Lligoña, 2007; Wasilewski et al., 1996). El perfil farmacocinético del diazepam permite cargar inicialmente

una dosis elevada para conseguir un efecto de tratamiento inmediato y sostenido. Normalmente esta carga consiste en administrar 20 mg de diazepam por vía oral cada 2 horas hasta que el paciente esté somnoliento pero reactivo. Posteriormente, existirán concentraciones terapéuticas de diazepam y nordiazepam hasta pasadas las 72 horas.

Sin embargo, pese a sus propiedades farmacológicas y su uso para abstinencia alcohólica, la estrategia de carga no ha sido reportada en la literatura para el tratamiento de la abstinencia a BZDs, salvo como estrategia inicial en caso de sintomatología abstinencial aguda seguida de una pauta descendente lenta (Sellers, 1988).

Describimos el caso de una mujer de 51 años con antecedentes de trastorno por uso de BZDs de larga evolución que fue desintoxicada con éxito después de recibir una dosis de carga de diazepam sin posterior administración de benzodiacepinas.

Entre su historia toxicológica destaca abuso de cocaína esnifada y cannabis en el pasado. Mantenía consumo habitual de tabaco y esporádico de alcohol. Entre sus antecedentes destaca trastorno de personalidad, con predominio de rasgos histriónicos y límites (DSM-5), y conductas autolesivas.

El consumo de BZDs fue iniciado por prescripción médica en relación a ataques de pánico, hasta posteriormente desarrollar un patrón de dependencia. Realizó dos ingresos previos para desintoxicación, empleándose pauta descendente de clonazepam, con posterior recaída. En la ac-

Recibido: Octubre 2017; Aceptado: Noviembre 2017.

#### Enviar correspondencia a:

Clara Oliveras. Addictions Unit. Psychiatry Department. Clinical Neuroscience Institute. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Calle Villarroel 170. 08036 Barcelona. Spain. Teléfono: +34669646380. E-mail: coliveras@clinic.cat.

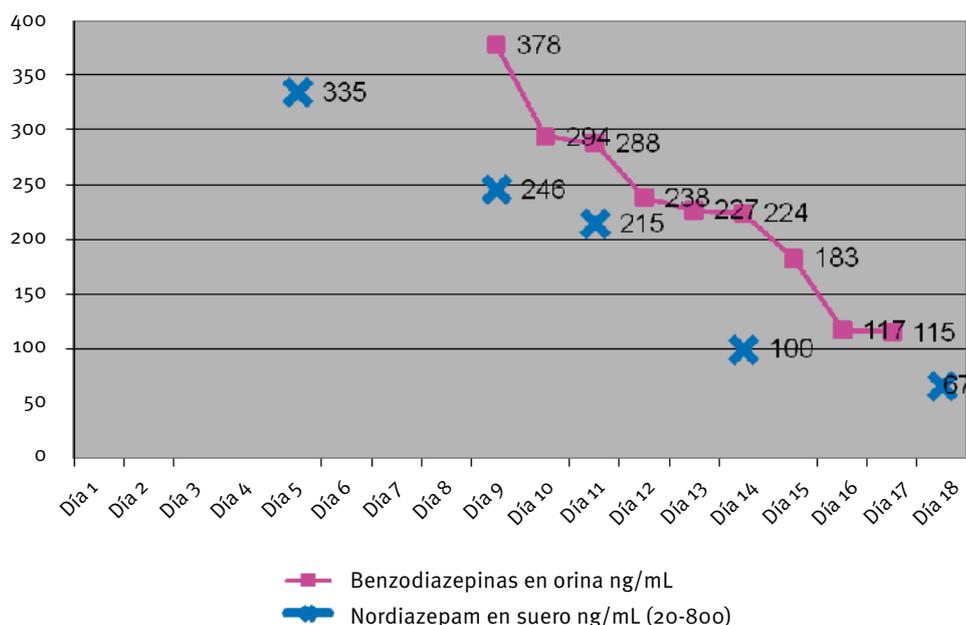


Figura 1. Monitorización de los niveles de benzodiazepinas en orina y nordiazepam en sangre (entre paréntesis se indica el intervalo considerado terapéutico por el laboratorio) en el tiempo de ingreso. Se aprecia presencia de niveles terapéuticos de metabolito activo en sangre durante un período prolongado.

tualidad presentaba consumo diario de 5 mg de lorazepam y 100 mg de diazepam.

La paciente es trasladada a urgencias tras sobreingesta estimada de 200mg de diazepam con finalidad suicida. La prueba de tóxicos en orina fue negativa para opioides y etanol. Durante el período de observación presentó depresión respiratoria, por lo que se le administró perfusión intravenosa de flumazenilo durante 8 horas. No se administró carbón activado. Posteriormente fue ingresada en la Unidad de Agudos de Psiquiatría.

Dado que el flumazenilo suprime los efectos de las BZDs por inhibición pero no las elimina del organismo, se decidió usar una estrategia de carga de diazepam análoga a la usada para la desintoxicación alcohólica para tratar el síndrome de abstinencia a BZDs de la paciente. Se consideró dosis de carga la ingesta previa de 200 mg de diazepam.

No experimentó síntomas ni signos graves de abstinencia a BZDs tales como delirium o convulsiones. Más allá de ansiedad leve que remitió gradualmente, tampoco se objetivó ni refirió espontáneamente ningún otro signo ni síntoma de abstinencia ni precisó dosis de rescate. Al cuarto día se inició monitorización de BZDs en sangre y orina. Fue dada de alta a los 18 días. Tras 24 semanas, mantenía abstinencia.

En nuestra experiencia, y de forma congruente con su uso para la abstinencia alcohólica, la carga única de diazepam puede ser una estrategia válida para la prevención y tratamiento de la abstinencia a BZD. La vida media del

diazepam y sus metabolitos (como nordiazepam) permiten mantener niveles séricos de sustancia activa elevados, facilitando su reducción progresiva en el tiempo (Figura 1) y evitando así la aparición de clínica abstinencial. De esta manera se evita la administración de nuevas dosis de BZDs y no se refuerza la conducta de búsqueda de sustancia como sucedería cuando las BZDs se administran en dosis fraccionadas durante varios días.

Si bien en nuestro caso se consideró la propia sobreingesta realizada por la paciente como dosis de carga, ésta se podría efectuar de forma supervisada para evitar complicaciones derivadas de la misma. Así, aunque se precisen nuevos estudios para evaluar la seguridad, dosis de carga y eficacia respecto a estrategias convencionales de tratamiento y prevención de la abstinencia a BZDs, la dosis de carga de diazepam podría ser una alternativa eficaz que además podría minimizar la recaída en el consumo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## Referencias

Bird, R. D. y Makela, E. H. (1994). Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *The Annals of Pharmacotherapy*, 28, 67–71. doi:10.1177/106002809402800114.

- Brett, J. y Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Australian Prescriber*, 38, 152–155. doi:10.18773/austprescr.2015.055.
- Fortea González, A., Oriolo, G., Balcells Oliveró, M., Sanchez del Valle, R. y Castellvi, M. (2017). Deterioro cognitivo secundario a trastorno por uso de benzodiazepinas y su reversibilidad: a propósito de un caso. *Adicciones*, 29, 61-63. doi:10.20882/adicciones.767.
- Greenblatt, D. J., Shader, R. I., Divoll, M. y Harmatz, J. S. (1981). Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 11S–16S. doi:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01833.x.
- Lligoña, A. (2007). Tratamiento de la abstinencia alcohólica con benzodiazepinas. Una revisión. *Aula Médica Psiquiatría*, 2, 65–77.
- Muzyk, A. J., Leung, J. G., Nelson, S., Embury, E. R. y Jones, S. R. (2013). The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *The American Journal on Addictions*, 22, 113–118. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.00307.x.
- Sellers, E. M. (1988). Alcohol, barbiturate and benzodiazepine withdrawal syndromes: Clinical management. *Canadian Medical Association Journal*, 139, 113–120.
- Wasilewski, D., Matsumoto, H., Kur, E., Dziklińska, A., Woźny, E., Stencka, K., ... Szelenberger, W. (1996). Assessment of diazepam loading dose therapy of delirium tremens. *Alcohol and Alcoholism*, 31, 273–278.

## Chemsex: ¿estamos preparados?

### *Chemsex: are we prepared?*

DAVID REDONDO DOMÍNGUEZ\*, LUIS PICAZO\*, MARÍA LUISA DOCAVO BARRENECHEA-MOXO\*, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO\*,\*\*.

\* Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. \*\* Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

**E**stimado Sr Editor,  
Hemos leído con gran interés el artículo publicado por Dolengevich-Segal (Dolengevich-Segal et al., 2017) donde se hace una interesante revisión sobre un fenómeno emergente como es el *chemsex*, y las diferentes drogas que se utilizan en este tipo de prácticas.

Nos gustaría poner de manifiesto la importancia y utilidad de la publicación, por el progresivo incremento en la prevalencia del consumo de drogas en el contexto de la actividad sexual en hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) en Europa Occidental (Fernández-Dávila et al., 2016). Esto conduce a la necesidad de poner en marcha estudios epidemiológicos que evalúen el fenómeno, pero no solo desde el punto de vista de salud mental, sino también desde el campo de las enfermedades infecciosas y de la toxicología. No debemos olvidar que este tipo de prácticas suponen un incremento en el riesgo de infección por enfermedades de transmisión sexual y los problemas desde el punto de vista toxicológico al que pueden dar lugar el consumo de drogas. Ambos constituyen motivos de consulta en los servicios de urgencias (SU), donde debería incrementarse la formación necesaria para abordar los problemas derivados del *chemsex*.

La medicación es la segunda causa de las visitas al SU (Bilbao Gómez-Martino et al., 2017). Además del impacto en la seguridad de los pacientes, los efectos adversos conllevan una mayor utilización de los recursos sanitarios

(Bilbao Gómez-Martino et al., 2017). Las intoxicaciones agudas son un motivo frecuente de consulta en estos servicios, representando un 0,5-1% del total de visitas (Supervía Caparrós et al., 2017). Por estos motivos, los SU deberían proponer programas de investigación e intervención sobre esta problemática, utilizando sus propias redes de investigación y siempre con la colaboración y la sintonía de los expertos en toxicología (Burbano Santos et al., 2017; González Del Castillo et al., 2017).

El consumo de este tipo de sustancias con usos recreativos (mefedrona, GHB y metanfetamina), frecuentes en las sesiones de *chemsex*, constituye un riesgo para la salud, incrementado por la inexistencia de un antídoto específico para ninguna de ellas (Coll et al., 2016). Además, al ser drogas que se han extendido por este colectivo recientemente, han sido poco estudiadas y se sabe muy poco acerca de su toxicidad y problemas derivados de su consumo a largo plazo. La metanfetamina por vía intranasal puede ser un factor de riesgo para la transmisión del virus de la hepatitis C tras compartir el material (turulo), sin olvidar que la vía de administración más peligrosa es la inyectada (Folch et al., 2015). Por otra parte, los inhibidores de la proteasa pueden aumentar los niveles de GHB, y las metanfetaminas usan la misma ruta metabólica hepática que éstos, por lo que existen altas posibilidades de que hayan interacciones graves entre ellas (Hales et al., 2000). Se han descrito muertes en pacientes con VIH que toman metanfetamina durante el tratamiento con ritonavir (Hales et al., 2000). El

Recibido: Noviembre 2017; Aceptado: Noviembre 2017.

#### Enviar correspondencia a:

Juan González del Castillo. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.  
Tel: (34) 91 330 37 50. Fax: (34) 91 330 35 69. Email: jgonzalezcast@gmail.com

número de casos descritos es pequeño, pero probablemente el riesgo es significativo para personas en tratamiento con ritonavir y cobicistat.

Por otra parte, y considerando el incremento de las primoinfecciones de VIH en HSH, algunos profesionales sanitarios plantean la profilaxis pre-exposición (PrEP), una intervención de tipo biomédico, como manera rentable de reducir la transmisión del VIH entre los hombres de este grupo de alto riesgo y más barata que la profilaxis post-exposición (PEP) y la toma de antirretrovirales de por vida. La PrEP, realizada habitualmente con Truvada, introduce un nuevo fármaco en el cóctel y podría tener un efecto sumatorio de toxicidad o de pérdida de eficacia con el policonsumo de las drogas utilizadas en las sesiones de *chemsex* debido a las potenciales interacciones (Uglietti et al., 2012).

En base a lo anteriormente expuesto, creemos necesario realizar estudios de investigación, aumentar la formación de los médicos de los SU sobre estos aspectos e incrementar las campañas de información a la población en relación a los efectos de todas estas sustancias, de aparición reciente en comparación a otras drogas más conocidas, así como de los riesgos que asocian los contextos en los que se utilizan. Ante la tendencia creciente de este tipo de prácticas sexuales, estas campañas podrían dirigirse no solo a la población diana, sino además involucrar a locales de ocio y personal sanitario para promover la terapia educativa desde atención primaria hasta los SU.

### Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaramos que no existe conflicto de intereses.

### Referencias

- Dolengevich-Segal, H., Rodríguez-Salgado, B., Belles-teros-Lopez, J. y Molina-Prado, R. (2017). Chemsex. An emergent phenomenon. *Adicciones*, 29, 207-209. doi:10.20882/adicciones.894.
- Fernández-Dávila, P. (2016). "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno Chemsex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del Sida*, 4, 41-65.
- Bilbao Gómez-Martino, C., Nieto Sánchez, A., Fernández Pérez, C., Borrego Hernando, M.I. y Martín-Sánchez, F.J. (2017). Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias*, 29, 384-390.
- Supervia Caparros, A., Pallas Villaronga, O., Clemente Rodríguez, C., Aranda Cardenas, M. D., Pi-Figueras Valls, M. y Cirera Lorenzo, I. (2017). *Emergencias*, 29, 335-338.
- Burbano Santos, P., Fernandez-Guerrero, I. M., Martin-Sanchez, F. J., Burillo, G. y Miro, O. (2017). *Emergencias*, 29, 320-326.
- Gonzalez Del Castillo, J. y Martin-Sanchez, F. J. (2017). Microorganismos resistentes en urgencias: ¿cómo afrontar el reto? *Emergencias*, 29, 303-305.
- Coll J, F. C. (2016). Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. *Enfermedades Emergentes*, 15, 77-84.
- Folch, C., Fernandez-Davila, P., Ferrer, L., Soriano, R., Diez, M. y Casabona, J. (2015). *Medicina Clínica*, 145, 102-107. doi:10.1016/j.medcli.2014.04.030.
- Hales, G., Roth, N. y Smith, D. (2000). Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antiviral Therapy*, 5, 19.
- Uglietti, A., Zanaboni, D., Gnarini, M. y Maserati, R. (2012). Emtricitabine/tenofovir in the treatment of HIV infection: current PK/PD evaluation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8, 1305-1314. doi:10.1517/17425255.2012.714367.

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 [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.

**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.** 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona. 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de pHV ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco o 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 una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis se debe administrar una 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 obesos 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 los dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses. **4.3. Administración.** 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 en el principio de la sección 4.2 anterior. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicio de Xepilon en 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. **Dosis de la segunda dosis de inicio.** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar el 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. **Dosis de la segunda dosis de inicio.** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección, se han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección, 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. **Dosis de la segunda dosis de inicio.** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección, se debe administrar la primera inyección, inicio de la administración según los puntos recomendados para la iniciación de Xepilon recogidos anteriormente. **Dosis de la dosis de mantenimiento mensual.** Tras la iniciación, el ciclo de inyecciones 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, seguido de inyecciones a intervalos mensuales. **Inicio de la dosis de mantenimiento mensual.** Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de Xepilon, la recomendación es la siguiente: **Para los pacientes estabilizados:** 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 (písmo dosado) 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 Xepilon:** 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. **Inicio de la dosis de mantenimiento mensual.** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xepilon, se debe administrar la primera inyección, inicio de la administración según los puntos recomendados para la iniciación de Xepilon recogidos anteriormente. **Poblaciones especiales.** **Pacientes 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 **Precauciones y advertencias** más adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal). **Pacientes jóvenes.** No se ha estudiado Xepilon sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min), 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 (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) (ver sección 4.4). **Precauciones y advertencias.** 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 (ver sección 5.2). **Precaución 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. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. 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. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis 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 si no se tolera bien el dolor en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (y viceversa). 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 aguja 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 aguja de calibre 22 de 1 1/2 pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes  $< 90$  kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Xepilon en el músculo glúteo es el de una aguja de calibre 22 de 1 1/2 pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glútea. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave.** Xepilon no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando está justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al tratar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatinina fosfatasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos ser mioglobinuria (rhabdólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona. **Dosisificación tardía.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disincinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disincinesia 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 ha 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 4.8). **Hipercolesterolemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hipercolesterolemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente que incluye como diabético y cetoadicosis, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con Xepilon se les debe monitorizar los síntomas de la hipercolesterolemia (tales como polidipsia, poluria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el emparejamiento 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. **Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina.** 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 se debe utilizar con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipertensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipertensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alta-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 hipertensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). **Convulsiones.** Xepilon debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos que potencialmente pueden 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 (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (dosis 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 poder caer. La experiencia con risperidona más adelante se considera válida también para paliperidona. **Administración en el músculo deltoides.** En un metaanálisis 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 graves.** 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 Neuroleptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, aboulomanía, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Frigorismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura del organismo.** Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja proceder con especial cuidado cuando se prescribe 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 iris fijado intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris fijado intraoperatorio (IFS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-adrenérgico, 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 de uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa-adrenérgico 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 utilizar Xepilon con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej. antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramide) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalolol), algunos antiarrítmicos, algunos otros antipsicóticos o algunos antipolíticos (p. ej., meliprolo). Esto listo es indicativo y no exhaustivo. **Possibilidad de que Xepilon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacodinámicas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SN) (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. 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 revalorar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xepilon con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tridólicos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoínas o butirofenonas, tridólicos o ISRS, tramadol, meliprolo, 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 ninguno de los dos. No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Xepilon y el alcohol, 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* de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37% de la media de la  $C_{max}$  y del AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debió en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o la biotransformación de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de Xepilon, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe revalorar 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  $C_{max}$  y el AUC de paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de 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 risperidona o con paliperidona oral durante períodos 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 teratogénicos 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 (ver secciones de advertencias que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición). Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xepilon no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea estrictamente 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 *in vitro*. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a 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, fiebre, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor muscular/resquemado, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estas, la acatisia y la sedación/somnolencia parecían estar relacionadas con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** Continuación se recogen todos los RAMs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con palmitato de paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: **raras:**  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; **frecuentes:**  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; **muy frecuentes:**  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; **comunes:**  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ; **no frecuentes:**  $< 1/10000$  (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas*
<b>Intecciones e infecciones</b>		infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oídos, otitis media, otitis, oncosis, celulitis	infección de ojos, acrodermatitis, absceso subcutáneo	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
<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, apetito disminuido	diabetes mellitus†, hipersinlinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre	cefaloedema diabético, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	insomnio†	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	estado confusional, embolamiento afectivo, anorexia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parkinsonismo†, acatisia†, sedación/somnolencia, distonía†, mareos, disincinesia†, temblor, cefalea	disincinesia tardía, disincinesia psicomotor, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipopoesia, parestesia	síndrome neuroleptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la conciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión†, trastorno del equilibrio, coordinación anormal	como diabético, temblor cárdico en reposo
<b>Trastornos oculares</b>			visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, girs de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	Síndrome del iris fijado (intraoperatorio)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			vértigo, acúfenos, dolor de oído		
<b>Trastornos cardíacos</b>		taquicardia	bloqueo auriculoventricular, trastorno de conducción, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibрилación auricular, arritmia sinusal	
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión	hipotensión, hipertensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolismo pulmonar, isquemia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		tos, congestión nasal	disnea, congestión del tracto respiratorio, síndrome de Churg-Strauss, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, distonía
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas	molestia abdominal, gastroenteritis, dis-fagia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	obstrucción del intestino, íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas	ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eczema, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción debido al medicamento, hiperqueratosis, caspa	angioedema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfatasa en sangre, espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis, inflamación de las articulaciones	anomalía postural
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquiquia, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	molestias de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción vaginal	prurigo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, osteinia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema facial, edema, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, molestias de pecho, malestar, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia o medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, rellenos en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	disminución de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

\*La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocidas" porque no fueron observadas en los ensayos clínicos con palmitato de levamisol. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral. \*Referido a "Hiperproliferación" a continuación. \*Referido a "Síntomas extrapiromidales" a continuación. \*En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus 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 0,65% en todos los pacientes tratados con palmitato de levamisol. \*Insomnio inicial, insomnio medio, **convulsión inducida**: convulsión del gran mal. **Edema incluye**: edema generalizado, edema periférico, edema con fovea. **Trastornos menstruales incluyen**: retraso de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

**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 oral y la inyectable) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas:** **Reacción adversa:** Durante la experiencia post comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción alérgica después de la inyección de Xepion en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Efectos de peso:** 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 evoluciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basada 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 con Xepion. Los sujetos en el músculo deltoides e incluso en el pecho se perciben como un poco más dolorosos que los correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve y no incluyen un efecto (frecuente), prurito (poco frecuente) y náuseas (raro). **Síntomas extrapiromidales:** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en nudo dentado, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), acatúsia (incluye acatúsia, inquietud, hiperreflexia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, coreas musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonia), distonia (incluye distonia, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracciones musculares, blefarospasmo, gírculo ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laríngeospasmo, mioclonia, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotónicos, 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 extrapiromidales. **Acción 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%, 8%, 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 (4,79) kg. **Trastornos renales y urinarios:** En ensayos clínicos, se observaron molestias de aumento de la producción de orina en sujetos de ambos sexos que recibieron Xepion. Las reacciones adversas que pueden seguir 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 peso:** Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inesplicable, paros cardíaco 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. Ella 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 hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiromidales. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. **Administración:** 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 antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empeorar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiromidales, se administrará medicación antipsicótica. Se debe mantener una supervisión y un control estrecho hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicofélicos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13. Xepion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los receptores de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D2. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1 y  $\beta$ 1 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H1 y los adrenérgicos  $\alpha$ 2. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D2 potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos catálisis y reduce los efectos secundarios en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiromidales. **Eficacia clínica.** **Trastornos renales y urinarios:** 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 recidiva aguda que cumplen los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Los dosis fijas de Xepion en estos estudios se administraron en los días 1, 8, y 36 como 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/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. La función se evaluó mediante la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). La PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del comportamiento: las actividades socialmente útiles (incluido el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos o agresivos. En un estudio de 13 semanas de duración ( $n=636$ ) que comparó tres dosis fijas de Xepion (inyección inicial en el deltoides de 150 mg seguida por tres dosis en el glúteo a o en el deltoides de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de 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 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).

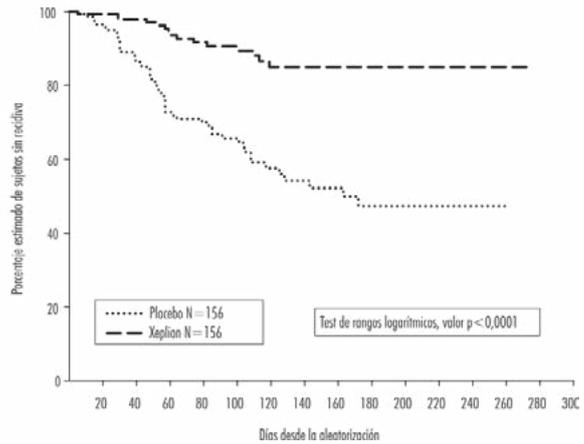
Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-DICF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración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

\*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 mejoría.

**Administración:** El control de los síntomas y el 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, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplen los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la recidiva, y un período de extensión abierto de 52 semanas. En este estudio, las 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  $\leq 75$ . Las ajustes de la dosis solo se permitieron en los primeros 12 semanas del período de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados a Xepion (mediana de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o a 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 ( $p < 0,0001$ , 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)



**Polibación pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular 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 farmacodinámicas.** **Absorción y distribución.** Palmitato de levamisol es el profármaco en forma de éster de palmitato de la levamisol. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de levamisol 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, los concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de  $T_{max}$  de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses. Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg o 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una  $C_{max}$  un 28% superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Los dos inyectores iniciales intramusculares en el deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de 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  $C_{max}$  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 y 150 mg osciló entre 25 y 49 días. La biodisponibilidad absoluta del palmitato de levamisol tras la administración de Xepion es del 100%. Tras la administración de palmitato de levamisol, los enantiómeros (+) y (-) de levamisol 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 marcado con  $^{14}C$ , el 59% de la dosis fue eliminado intacto por la orina, lo que indica que paliperidona 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 en las que los cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y oxidación de benzisoxol. 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 enzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. En estudios *in vivo* se ha demostrado que paliperidona no 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 levamisol de acción prolongada en comparación con paliperidona oral de liberación prolongada.** Xepion está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un período menor, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra a diario. 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 encontraron dentro del intervalo de exposición observado con entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de 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 los perfiles farmacocinéticos entre los dos medicamentos, se debe tener precaución al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque Xepion no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a los de individuos sanos. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** La eliminación de una sola dosis de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye si la hora el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve ( $Cl_{CR} = 50 < 80$  ml/min), el 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ( $Cl_{CR} = 30 < 50$  ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave ( $Cl_{CR} = 10 < 30$  ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición ( $AUC_{0-24}$ ) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base del número limitado de observaciones con Xepion en sujetos con insuficiencia renal leve y de los resultados de los simulaciones farmacocinéticas, se recomienda administrar una dosis reducida (ver sección 4.2). **Población de edad avanzada.** El análisis de la farmacocinética poblacional demostró que no había evidencia de diferencias en la farmacocinética relacionada con la edad. **Índice de masa corporal (IMC)/Peso corporal.** Los estudios farmacocinéticos con palmitato de levamisol han demostrado unas concentraciones plasmáticas de paliperidona algo menores (entre el 10% y el 20%) en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes con un peso normal (ver sección 4.2). **Raza.** En el análisis farmacocinético de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de Xepion. **Sexo.** No se han observado diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres. **Tabaquismo.** Según estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2, por lo tanto, el consumo de tabaco no debería afectar a la farmacocinética de paliperidona. No se ha estudiado con Xepion el efecto del consumo de tabaco en la farmacocinética de paliperidona. Un análisis farmacocinético de la población basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada mostró una exposición ligeramente más bajo a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de levamisol (formulación mensual) inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrado por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamarias y en los animales tratados con palmitato de levamisol. En los animales tratados con palmitato de levamisol, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte rápidamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de levamisol a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de levamisol y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinogénico de paliperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (ratón) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambos especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de levamisol inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/sem. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg/sem, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos hallazgos pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 con la hiperproliferación. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en humanos por el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polialérgico 4000, Ácido cítrico monohidratado, Fosfato ácido disódico anhídrido, Fosfato diácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3. 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 (ciclo-olefina-copolímero) con un tapón de tipo embolo, tpo taser y un protector para la punta (goma de bromobutol) con una aguja de seguridad del calibre 22 de 1 1/2 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad del calibre 23 de 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm). Tamaños de envase. El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Presentaciones y precios.** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 171,61 €, PVP: 217,52 €; PVP (IVA): 226,22 €. Xepion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 223,08 €, PVP: 273,99 €; PVP (IVA): 294,95 €. Xepion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 274,59 €, PVP: 325,50 €; PVP (IVA): 338,52 €. Xepion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 411,88 €, PVP: 462,79 €; PVP (IVA): 481,30 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Aparición reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 25 mg: EU/1/11/672/001. 50 mg: EU/1/11/672/002. 75 mg: EU/1/11/672/003. 100 mg: EU/1/11/672/004. 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.** 11/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** TREVICTA 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 273 mg de palmitato de poliperidona equivalentes a 175 mg de poliperidona. 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 410 mg de palmitato de poliperidona equivalentes a 263 mg de poliperidona. 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 546 mg de palmitato de poliperidona equivalentes a 350 mg de poliperidona. 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 819 mg de palmitato de poliperidona equivalentes a 525 mg de poliperidona. 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. TREVICTA, inyección trimestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de poliperidona (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Los pacientes que están adecuadamente tratados con palmitato de poliperidona inyectable mensual (preferiblemente durante cuatro meses o más) y no requieren ajuste de dosis pueden ser cambiados a TREVICTA. TREVICTA debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de palmitato de poliperidona inyectable mensual ( $\pm 7$  días). La dosis de TREVICTA se debe basar en la dosis previa de palmitato de poliperidona inyectable mensual, utilizando una dosis 3,5 veces más alta como se indica en la tabla siguiente:

Si la última dosis de palmitato de poliperidona inyectable mensual es de	TREVICTA se iniciará en la dosis siguiente
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

No se ha estudiado la dosis de TREVICTA equivalente a la dosis de 25 mg de palmitato de poliperidona inyectable mensual. Después de la dosis inicial de TREVICTA, este medicamento se administrará mediante inyección intramuscular una vez cada 3 meses ( $\pm 2$  semanas, ver también la sección Dosis omitidas). Si es necesario, se puede ajustar la dosis de TREVICTA cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 175 a 525 mg en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia. Debido a la acción prolongada de TREVICTA, la respuesta del paciente al ajuste de la dosis puede no ser evidente hasta que han transcurrido varios meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica. **Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos.** TREVICTA se debe usar solo después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de poliperidona preferiblemente durante cuatro meses o más. **Cambio desde TREVICTA a otros medicamentos antipsicóticos.** Si se suspende la administración de TREVICTA, se deben tener en cuenta sus características de liberación prolongada. **Cambio desde TREVICTA a palmitato de poliperidona inyectable mensual.** Para cambiar desde TREVICTA a palmitato de poliperidona inyectable mensual, este se administrará en el momento en que se deba administrar la dosis siguiente de TREVICTA, dividiendo la dosis por 3,5 según se indica en la tabla siguiente. No es necesaria la dosis de inicio según se describe en la ficha técnica de palmitato de poliperidona inyectable mensual. El palmitato de poliperidona inyectable mensual se seguirá administrando una vez al mes tal como se describe en su ficha técnica.

Si la última dosis de TREVICTA es de	Iniciar palmitato de poliperidona inyectable mensual 3 meses después en la dosis siguiente
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

**Cambio desde TREVICTA a los comprimidos diarios de liberación prolongada de paliperidona oral.** Para cambiar desde TREVICTA a los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada, se debe iniciar la administración diaria de los comprimidos 3 meses después de la última dosis de TREVICTA y continuar el tratamiento con los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada según se describe en la tabla siguiente. La tabla siguiente indica los pautas recomendadas de conversión de los dosis para que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de TREVICTA obtengan una exposición a paliperidona similar con los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada.

Si la última dosis de TREVICTA es de	Tiempo transcurrido desde la última dosis de TREVICTA		
	de la semana 12 a 18, incluida	de la semana 19 a la 24, incluida	desde la semana 25 y en adelante
	Dosis diaria de los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Todas las dosis de los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada diarios se debe adaptar siempre al paciente individual, teniendo en cuenta variables como los motivos del cambio, la respuesta al tratamiento previo con poliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.

**Dosis omitidas. Margen de administración.** TREVICTA se debe inyectar una vez cada 3 meses. Para no omitir una dosis de TREVICTA se puede administrar a los pacientes la inyección hasta 2 semanas antes o después del momento en que se cumple el trimestre.

Dosis omitidas	
Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de	Medida
> 3 meses y medio a 4 meses	Se administrará la inyección lo antes posible y a continuación se reanudará el calendario de inyecciones trimestrales.
de 4 meses a 9 meses	Se seguirá la pauta de reanudación recomendada que se indica en la tabla siguiente.
> 9 meses	Se reanudará el tratamiento con palmitato de poliperidona inyectable mensual según se describe en la ficha técnica del producto. Se podrá reanudar la administración de TREVICTA después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de poliperidona preferiblemente durante cuatro meses o más.

Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de 4 a 9 meses de interrupción de TREVICTA		
Si la última dosis de TREVICTA fue de	Se administrarán dos dosis de palmitato de poliperidona inyectable mensual con un intervalo de una semana (en el deltoides)	
	Día 1	Día 8
175 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	525 mg

\* Ver también la Información reservada para médicos y profesionales sanitarios donde se describe la selección de la aguja para inyección en el deltoides en función del peso corporal.

**Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años. En general, la dosis de TREVICTA recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver debajo en Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia renal.** TREVICTA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min), se debe ajustar la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de poliperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con paliperidona oral no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de TREVICTA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** TREVICTA está indicado para administración intramuscular únicamente. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección se administrará solo por un profesional sanitario, que administrará la dosis completa en una sola inyección. Se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Si apa-

recen molestias en el lugar de inyección, se considerará el cambio del glúteo al deltoides (y viceversa) en sucesivas inyecciones (ver sección 4.8). TREVICTA se debe administrar usando únicamente las agujas de pared fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA no se utilizarán las agujas que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de poliperidona ni otras agujas comercialmente disponibles (ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precargada para descartar la presencia de cuerpos extraños o decoloración antes de la administración. Es importante agitar energicamente la jeringa con la punta hacia arriba y la muñeca relajada durante el menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. TREVICTA debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación. Si transcurran más de 5 minutos antes de la inyección, agitar otra vez energicamente durante el menos 15 segundos para resuspender el medicamento (ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). Administración en el deltoides. El tamaño especificado de la aguja para administración de TREVICTA en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. \* En pacientes de peso  $\geq 90$  kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1 1/2 (0,72 mm x 38,1 mm). \* En pacientes de peso  $< 90$  kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1 (0,72 mm x 25,4 mm). Se debe administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. Administración en el glúteo. Para la administración de TREVICTA en el músculo glúteo, se utilizará la aguja de pared fina de 22 G 1 1/2 (0,72 mm x 38,1 mm), sin tener en cuenta el peso corporal. La administración se debe hacer en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. Administración incompleta. Para evitar la administración incompleta de TREVICTA, se debe agitar energicamente la jeringa precargada durante el menos 15 segundos en los 5 minutos que preceden a la administración para asegurar una suspensión homogénea (ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe reinyectar y no se debe administrar otra dosis hasta la dificultad de calcular la proporción de la dosis que se administró realmente. Se vigilará estrechamente al paciente y se controlará clínicamente de forma apropiada hasta la siguiente inyección trimestral programada de TREVICTA. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a la suspensión o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda.** No se debe utilizar TREVICTA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas. Intervalo QT. Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que se espera que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroléptico maligno.** Se han notificado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con paliperidona, que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatinofosfoquinasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (mioglobinemia) y fallo renal. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderá la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Disonesia tardía.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disonisia tardía, que se caracteriza por movimientos ritmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de disonisia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.** Se han notificado acontecimientos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en relación con paliperidona. Los pacientes con antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deben someter a vigilancia estrecha durante los primeros meses de tratamiento y se considerará la suspensión de TREVICTA ante el primer signo de leucopenia clínicamente relevante sin que intervengan otros factores causantes. A los pacientes con neutropenia clínicamente relevante se les monitorizará estrechamente a fin de detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección, y si se presentan estos síntomas, se administrará un tratamiento rápido. A los pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$ ) se les retirará la administración de TREVICTA y se les hará un seguimiento de los niveles de glóbulos blancos hasta su recuperación. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que previamente han tolerado la suspensión oral o paliperidona oral (ver sección 4.8). **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se han notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso como diabética y cetocidosis con el uso de paliperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica antipsicótica habitual. En los pacientes tratados con TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poluria, polifagia y astenia) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empeoramiento del control de la glucosa. **Aumento de peso.** Se han notificado casos de aumento significativos de peso relacionados con el uso de TREVICTA. El peso debe ser controlado con regularidad. **Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina.** Estudios de cultivo de tejidos indican que la prolactina puede estimular el crecimiento celular en tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en los estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes que tengan antecedentes clínicos relevantes. La paliperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipotensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 0,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas asociadas a hipotensión ortostática. TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). **Convulsiones.** TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir el umbral convulsivo. **Insuficiencia renal.** Las concentraciones plasmáticas de paliperidona son más elevadas en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min), se ajustará la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de poliperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** TREVICTA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de TREVICTA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares. La experiencia obtenida con risperidona que se describe a continuación se considera aplicable también a paliperidona. **Mortalidad global.** En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% de los pacientes que recibieron placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. 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 beneficios de prescribir TREVICTA a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia con cuerpos de Lewy (DL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Pigmentación.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos paliperidona) con efectos de bloque alfa adrenérgico inducen pigmentación. Se indicó al paciente que solicite asistencia médica urgente si el pigmento no se ha resuelto en el transcurso de 4 semanas. **Regulación de la temperatura corporal.** Se ha observado a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescribe TREVICTA a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo añadido de TEV, se identificarán todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con TREVICTA, y se adoptarán medidas preventivas. **Efecto antiemético.** En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antiemético. Si se produce este efecto en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de TREVICTA en un vaso sanguíneo. **Síndrome del iris lácido intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris lácido intraoperatorio (IFS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa la-adrenérgico, como TREVICTA (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 la-adrenérgico 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 TREVICTA con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina o disopiridamida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antiparkinsonianos (por ejemplo, melafonina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Potencial de que TREVICTA afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Dado que paliperidona actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe usar con precaución la combinación de TREVICTA con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, los hipnóticos, los glicéicos etc. o el alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, se debe basar sobre la enfermedad de Parkinson terminal, se prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento, sobre todo a su capacidad de inducir hipotensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra TREVICTA con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los anti-depresivos tricíclicos. Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenitoína o butirofenonas), anti-epilépticos tricíclicos o ISRS, tramadol, melafonina, etc.). La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado estacionario del valproato. No se han llevado a cabo estudios de interacción entre TREVICTA y el litio, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética. **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a TREVICTA.** 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 de who ni in vivo de

que esos isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con carbamazepina 200 mg dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37% de los valores medios de  $C_{max}$  y AUC en estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35% de la depuración renal de paliperidona, probablemente como consecuencia de la inducción de la gp-P-renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de principio activo excretado interalo en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CP a la biotransformación de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Con dosis más altas de carbamazepina podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina se debe evaluar, y mantener si es necesario, la dosis de TREVICTA. Por el contrario, al suspender el uso de carbamazepina se debe evaluar la dosis de TREVICTA y reducirse en caso necesario. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. La administración concomitante de una dosis única oral con risperidona de forma de comprimidos de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un incremento de aproximadamente el 50% en los valores de  $C_{max}$  y AUC de paliperidona, probablemente debido al aumento de la absorción oral. Dado que no se han observado efectos sobre el aclaramiento sistémico, no es previsible una interacción clínicamente relevante entre los comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico y la inyección intramuscular de TREVICTA. No se ha estudiado esta interacción con TREVICTA. **Uso concomitante de TREVICTA con risperidona o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de TREVICTA con otros antipsicóticos son limitados. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona en mujeres embarazadas. El palmitato de poliperidona en inyección intramuscular y la paliperidona en administración oral no mostraron efectos teratogénicos en estudios realizados en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los neonatos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas después del parto, entre ellas síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertermia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque la exposición materna a TREVICTA antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en los recién nacidos. **Lactancia.** La 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. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior a la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios en animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se observaron efectos relevantes sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas hasta conocer su sensibilidad individual de TREVICTA. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas del medicamento observadas con mayor frecuencia notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes en dos ensayos clínicos controlados a doble ciego de TREVICTA, fueron aumento de peso, infección de las vías respiratorias altas, ansiedad, cefalea, insomnio y reacción en el lugar de inyección. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAM notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con palmitato de poliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa del medicamento				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	infección de vías respiratorias altas, infección urinaria, gripe	neumonía, bronquitis, infección de vías respiratorias, sinusitis, otitis, faringitis, amigdalitis, amonocisosis, celulitis	infección oftálmica, acrometastasis, absceso subcutáneo		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, aumento del recuento de eosinófilos	agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad		reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos	hiperprolactinemia <sup>†</sup>		secreción inadecuada de hormona antidiurética, glaucoma		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus <sup>†</sup> , hipersuñolinemia, aumento del apetito, anorexia, triglicéidos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	cetocidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua	
Trastornos psiquiátricos	insomnio <sup>†</sup>	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, manía, disminución de la libido, neurosíndrome, pesadillas	estado de confusión, embotamiento afectivo, anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso	parkinsonismo <sup>†</sup> , acatisia <sup>†</sup> , sedación, somnolencia, distonía <sup>†</sup> , mareo, discinesias, temblor, cefalea		disonesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, postura postural, los trastornos de la atención, disortia, disgeusia, hipostesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, fallo de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, aumento de los convulsiones, trastornos del equilibrio, coordinación anormal	como diabético, temblor de cabeza
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	síndrome del iris lácido (intraoperatorio)	
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acúfenos, dolor de oídos			
Trastornos cardíacos	taquicardia		bloqueo aurículoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, palpitaciones	fibilación auricular, arritmia sinusual	
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolia pulmonar, isquemia	
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disona, congestión respiratoria, sibilancias, dolor faringolaringeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, distonía	

Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, odontalgia	molestias abdominales, gastroenteritis, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, edema lingual, incontinencia fecal, farcoloma, queratitis	obstrucción intestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamilo-transferasa y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			erupción farmacológica, hiperqueratosis, caspa	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbodorsal, artralgia	valores elevados de creatinofosfatasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	rabdomiólisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, poliquistosis, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, distensión sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia mamaria, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, molestias general, inducción	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia de fármacos/ drogas, abscesos en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, quistes en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	descenso de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

\*La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocida" porque no se observaron en los ensayos clínicos con palmitato de paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, a excepción de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral. Ver el apartado "Hiperprolactinemia" en continuación. Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales" en continuación. En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos de un 0,65% en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual. **Insonia** incluye: Insonia insomnio e insomnio medio. **Convulsiones** incluye: convulsiones del gran mal. **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con hives. **Trastornos menstruales** incluye: retrasos de la menstruación, menstruación irregular, algomenorrea.

**Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona.** Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidos las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Descripción de algunas reacciones adversas: **Reacción analéptica.** Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se ha notificado casos de una reacción analéptica después de la inyección de palmitato de paliperidona mensual en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). Reacciones en el lugar de la inyección. En los ensayos clínicos de TRECVITA, el 5,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguna de estas reacciones fue grave o motivo la suspensión del tratamiento. Según la clasificación realizada por los investigadores, síntomas como induración, rubefacción e hinchazón no se presentaron o fueron leves en  $\geq 95\%$  de las evaluaciones. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, y su intensidad disminuía con el tiempo. **Síntomas extrapiramidales (SEP).** En los ensayos clínicos de TRECVITA se notificaron acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo y temblor en el 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% y 1,4% de los pacientes, respectivamente. Los síntomas extrapiramidales (SEP) incluyeron los siguientes términos: parkinsonismo (trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno on-off, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tirantez muscular, acinesia, rigidez nuchal, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y midriada), distonia (incluye distonia, espasmo facial, emprostotónos, crisis oculogiras, distonia bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmos, oculogiración, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmos, miotonía, opistótonos, espasmo bucalinagual, pleurotonos, espasmo lingual y trismus) y temblor. **Aumento de peso.** En el estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, se notificaron aumentos anormales de  $\geq 7\%$  de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, en el 10% de los pacientes del grupo de TRECVITA y el 1% de los pacientes del grupo de placebo. A la inversa, se notificaron reducciones anormales del peso corporal ( $\geq 7\%$ ) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, en el 1% de los pacientes del grupo de TRECVITA y el 8% de los pacientes del grupo de placebo. Las variaciones medias del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, fueron de  $+0,94$  kg y  $-1,28$  kg en los grupos de TRECVITA y placebo, respectivamente. **Hiperprolactinemia.** Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia ( $>13,13$  ng/ml en las varones y  $>26,72$  ng/ml en las mujeres) en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de TRECVITA que del grupo placebo (5% frente a 3% y 5% frente a 1%, respectivamente). En el grupo de TRECVITA, la variación media entre el momento inicial y el final en un estudio doble ciego controlado con placebo fue de  $+2,90$  ng/ml para los varones (frente a  $-10,26$  ng/ml en el grupo placebo) y de  $+7,48$  ng/ml para las mujeres (frente a  $-32,93$  ng/ml en el grupo placebo). Una mujer (2,4%) del grupo de TRECVITA tuvo una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguna mujer del grupo placebo. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno de los grupos de varones. **Efecto de clase.** Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inyectada, paro cardíaco y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre otros de embolia 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 los sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificara.es>. **4.9. Sobredosis.** **Síntomas.** En general, los signos y síntomas previstos son los resultados de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. En han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En el caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. **Tratamiento.** Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezarse inmediatamente y iniciar un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el tórax circulatorio se deben tratar con las medidas adecuadas, como la administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrechos y continuos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicofármacos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AH13. TRECVITA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminos cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona

bloquea los receptores alfa 1adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H-1 y los receptores alfa 2 adrenérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista de D<sub>2</sub>, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos cataplexia y menos reducción de las funciones motonas que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios antipiréticos. **Eficacia clínica.** La eficacia de TRECVITA para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante al menos 4 meses con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona y las últimas dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo y en un estudio de no inferioridad a largo plazo, doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la recaída. En el estudio a largo plazo de retirada aleatorizada, 506 pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron en la fase abierta de transición y recibieron dosis flexibles de palmitato de paliperidona inyectable mensual administrados en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en las semanas 5 y 9). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de TRECVITA en el músculo deltoides o glúteo durante la fase de estabilización abierta (la dosis era 3,5 veces la última dosis de palmitato de paliperidona mensual). Los pacientes que se consideraron clínicamente estabilizados al final de la fase de estabilización de 12 semanas se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir TRECVITA o un placebo en una fase de doble ciego de duración variable (la dosis de TRECVITA fue la misma que la última dosis recibida durante la fase de estabilización; esta dosis se mantuvo fija durante toda la fase de doble ciego). En este periodo, 305 pacientes sintomáticamente estables fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con TRECVITA (n=160) o placebo (n=145) hasta que se produjese la recaída, la retirada prematura o el final del estudio. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recaída. Se puso fin al estudio de acuerdo a un análisis intermedio preestablecido llevado a cabo cuando 283 pacientes habían sido aleatorizados y se habían observado 42 casos de recaída. En teniendo en cuenta el análisis final (N=305), 42 pacientes (29,0%) en el grupo de placebo y 14 pacientes (8,8%) en el grupo de TRECVITA habían experimentado un acontecimiento de recaída durante la fase de doble ciego. La razón de riesgos (hazard ratio) fue 3,81 (IC del 95%: 2,08; 6,99) lo que indica una disminución del 74% del riesgo de recaída con TRECVITA en comparación con placebo. En la figura 1 se representa la gráfica de Kaplan Meier del tiempo hasta la recaída para cada grupo de tratamiento. Se observó una diferencia significativa ( $p < 0,0001$ ) entre los dos grupos de tratamiento en el tiempo hasta la recaída a favor de TRECVITA. El tiempo hasta la recaída en el grupo de placebo (mediana a 395 días) fue significativamente más corto que en el grupo de TRECVITA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recaída (8,8%)).

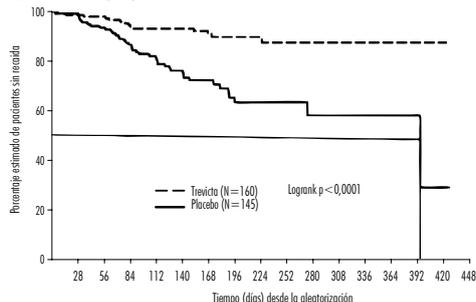


Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída - Análisis final

En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante 17 semanas. Se permitió ajustar la dosis (esto es, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) después de 5 semanas y 9 inyecciones y el lugar de inyección (para el deltoides o el glúteo). De los pacientes que cumplían los criterios de inclusión en las semanas 14 y 17, 1.016 fueron aleatorizados en proporción 1:1 para seguir recibiendo una vez al mes la inyección de palmitato de paliperidona mensual o bien cambiar a TRECVITA, multiplicando por 3,5 la dosis de las semanas 9 y 13 de palmitato de paliperidona inyectable mensual, durante un periodo de 48 semanas. Los pacientes recibieron TRECVITA una vez cada 3 meses y una medicación inyectable placebo durante los meses restantes para mantener el ciego. En este estudio, el criterio de valoración de la eficacia principal era el porcentaje de pacientes sin recaída al final de la fase de doble ciego de 48 semanas, basado en la estimación de Kaplan-Meier de los 48 semanas (TRECVITA: 91,2%, palmitato de paliperidona inyectable mensual: 90,0%). No fue posible calcular la mediana de tiempo hasta la recaída en ninguno de los grupos, dado el escaso porcentaje de pacientes con recaídas. La diferencia (IC 95%) entre los grupos de tratamiento fue del 1,2% (2,7%, 5,1%), lo que satisface el criterio de no inferioridad basado en un margen de -10%. Por tanto, el grupo de tratamiento con TRECVITA fue no inferior al grupo tratado con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Las mayores frecuencias, determinadas según la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP), que se observaron durante la fase de estabilización abierta se mantuvieron durante la fase de doble ciego en ambos de tratamiento.

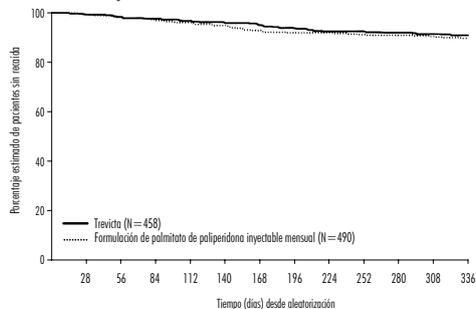


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TRECVITA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TRECVITA 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.** Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, la formulación trimestral de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse a la circulación sistémica. La liberación del principio activo comienza ya a partir del día 1 y dura hasta 18 meses. Los datos presentados en este apartado se basan en un análisis de farmacocinética poblacional. Después de una sola dosis intramuscular de TRECVITA, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una mediana de T<sub>1/2</sub> de 30-33 días. Tras la inyección intramuscular de TRECVITA en dosis de 175-525 mg en el músculo deltoides se observó, en promedio, una C<sub>max</sub> del 11-12% más elevada que la que se obtiene tras la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y la pauta de administración de TRECVITA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. La exposición total a paliperidona después de la administración de TRECVITA es proporcional a la dosis en un intervalo de dosificación de 175-525 mg y aproximadamente proporcional a la dosis en cuanto a valores de C<sub>max</sub>. La relación media pico-vals en el estado estacionario para una dosis de TRECVITA es de 1,6 después de la administración en el glúteo y de 1,7 después de la administración en el músculo deltoides. La paliperidona racémica se une en un 74% a las proteínas plasmáticas. Tras la administración de TRECVITA, los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando un cociente entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8. **Biotransformación y eliminación.** En un estudio realizado con <sup>14</sup>C-paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de <sup>14</sup>C-paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis fue excretado inalterado con la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza masivamente en 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 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzisoxazol. Aunque en estudios in vitro se señalaron que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de la paliperidona, no hay datos in vivo de que estos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Estudios in vitro han demostrado que la paliperidona es sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a concentraciones elevadas. No existen datos in vivo y no se conoce su importancia clínica. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la vida media aparente de paliperidona después de la administración de TRECVITA en el intervalo de dosis de 175-525 mg está comprendida entre 84-95 días cuando se inyecta en el deltoides y 118-139 días cuando se inyecta en el glúteo. **Comparación de palmitato de paliperidona inyectable trimestral**

de larga acción con otras formulaciones de paliperidona. TRECVITA está diseñado para liberar paliperidona durante un periodo de 3 meses, mientras que la inyección mensual de palmitato de paliperidona se administra una vez al mes. TRECVITA, cuando se administra a dosis 3,5 veces más altas que la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual (ver sección 4.2), produce exposiciones a la paliperidona similares a las que se obtienen con la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TRECVITA está dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis aprobadas de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de TRECVITA en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a los observados en personas sanas. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** TRECVITA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=50 a <80 ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a <50 ml/min) y un 71% en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=10 a <30 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC<sub>0-∞</sub>) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. **Población de edad avanzada.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad. **Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal.** En los pacientes obesos y sobrepeso se observaron valores de C<sub>max</sub> más bajos. En el estado estacionario aparente de TRECVITA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen racial. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. **Toxicología.** Según estudios in vitro realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2; por lo tanto, el consumo de tabaco no tiene un efecto en la farmacocinética de paliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de paliperidona no se ha estudiado en el caso de TRECVITA. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona demostró una exposición a paliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) en inyección intramuscular y de paliperidona en administración oral y per os mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamarias y genitales. En animales tratados con palmitato de paliperidona se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Otros antipsicóticos de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la motilidad y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales gestantes. Ni el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembra a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho experimentaron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 0,6 y 1,2 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en reedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polilenglicol 4000. Ácido cítrico monohidratado. Dihidrogenofosfato sódico monohidratado. Hidróxido de sodio (para ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (copolímero de etileno cálcico) con émbolo, tubo de inserción y capuchón protector (goma bromoclorada), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G (1,1 mm x 38 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G (1,1 mm x 25 mm). Tamaño del envase: Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. Presentaciones y precios. Trexvita 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 515,00 €, PVP 570,01 €, PVP (IVA): 513,75 €. Trexvita 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 670,00 €, PVP 725,91 €, PVP (IVA): 754,95 €. Trexvita 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 824,00 €, PVP 879,91 €, PVP (IVA): 915,11 €. Trexvita 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 1.236,00 €, PVP 1.291,91 €, PVP (IVA): 1.343,59 €. Condiciones de prescripción y dispensación. Con receta médica. Aportación reducida. Con visita de inspección post-pacientes mayores de 25 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto de uso se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TRECVITA (Ver información reservada para médicos o profesionales sanitarios).

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/971/007, EU/1/14/971/008, EU/1/14/971/009, EU/1/14/971/010, 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 de diciembre de 2014. 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



# Plan Trevicta®



**TREVICTA®**  
palmitato de paliperidona  
suspensión inyectable de liberación prolongada



**XEPLION®**  
paliperidona

Hacer ese viaje  
que tenía planeado



**ÁLVARO, 28 AÑOS.\***  
No tiene fronteras

**Tiempo para lo que importa**