

Adicciones

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

ISSN 0214-4840



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

FINANCIADO POR:

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

2020 | Vol. 32 |

n. 3

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

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

editorial

Cannabis terapéutico y COVID-19: entre el oportunismo y la infoxicación

Therapeutic Cannabis and COVID-19: between opportunism and infoxication

FRANCISCO PASCUAL PASTOR, MANUEL ISORNA FOLGAR, NELSON CARVALHO, FÉLIX CARVALHO,

FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS 167

originales / originals

Autodeclaración del consumo de marihuana, tabaco, alcohol y derivados de cocaína en embarazadas en 2013 y 2016, Montevideo, Uruguay

Marijuana, tobacco, alcohol and cocaine use during pregnancy in 2013 and 2016. A self-report study in Montevideo, Uruguay

MARIO MORAES CASTRO, FERNANDA PINTO, CAMILA PEREIRAS, AGUSTÍN FISCHER, CAROLINA VOGEL, VICTORIA DUARTE,

JOSÉ BARCELÓ, CLAUDIO SOSA, GABRIEL GONZÁLEZ 173

Diferencias de género entre autocultivadores de cannabis en España

Gender differences among cannabis self-cultivators in Spain

BÁRBARA G. AMADO, VÍCTOR J. VILLANUEVA, ANTONIO VIDAL-INFER, MANUEL ISORNA

181

El modulador alostérico negativo de los mGluR5, MPEP, potencia la reinstauración de la preferencia condicionada inducida con priming de cocaína

The negative allosteric modulator of mGluR5, MPEP, potentiates the rewarding properties of cocaine in priming-induced reinstatement of CPP

CARMEN MANZANEDO, ANA MATEOS-GARCÍA, JOSÉ MIÑARRO, M. CARMEN ARENAS

193

Atención visual hacia el etiquetado de bebidas alcohólicas: un estudio exploratorio basado en eye-tracking

Visual attention to alcohol labels: an exploratory eye-tracking experiment

CARLOS SILLERO-REJON, OLIVIA MAYNARD, JOSÉ-ÁNGEL IBÁÑEZ-ZAPATA

202

Fenofibrato -un agonista de PPAR α - incrementa los niveles de la alcohol deshidrogenasa hepática: implicaciones para su posible uso como una droga de aversión al etanol

Fenofibrate -a PPAR α agonist- increases alcohol dehydrogenase levels in the liver: implications for its possible use as an ethanol-aversive drug

DANIEL MUÑOZ, MARIO RIVERA-MEZA, OSVALDO FLORES-BASTÍAS, MARÍA ELENA QUINTANILLA, EDUARDO KARAHANIAN

208

La protección al consumidor en las webs de juego online de los operadores con licencia en España

Consumer protection on online gambling websites hosted by licensed operators in Spain

ALEJANDRA HERNÁNDEZ-RUIZ

216

cartas al editor / letters to the editor

Adicciones: viejas terapias grupales (TG) y nuevos pacientes

Addictions: Old Group Psychotherapies (GP) and New Patients

MIQUEL MONRAS, LLUISA ORTEGA, SILVIA MONDON, ANA LOPEZ-LAZCANO, ANNA LLIGOÑA

225

Variación en el patrón de consumo de cannabinoides sintéticos de una paciente a lo largo de 2018

Variation in the pattern of synthetic cannabinoid use by a female patient during 2018

DAVID FABREGAT-SAFONT, CARMEN RIPOLL, TERESA ORENGO, JUAN V. SANCHO, FÉLIX HERNÁNDEZ, MARÍA IBÁÑEZ

228

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos

NIF Profesión

Dirección Nº Piso

Tel. Población D.P. Provincia

E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2020

España	4 ejemplares y suplementos	50,00 €		suscripción particular
	4 ejemplares „	130,00 €		suscripción instituciones
	1 ejemplar	15,00 €		
	1 monográfico	20 €		
Extranjero	4 ejemplares y suplementos	90 €	90 \$	suscripción particular
	4 ejemplares „	200 €	200 \$	suscripción instituciones
	1 ejemplar	19 €	19 \$	

Las suscripciones se entenderán por los cuatro ejemplares del año natural en que se realice la suscripción, sea cual sea el momento del año en que ésta se efectúe.

■ PAGARÉ:

- A) **Por domiciliación bancaria** (rellenar para ello la orden de pago que está a continuación y enviarnos el original por correo).
- B) Mediante cheque nº. que adjunto a nombre de «Adicciones».
- C) Transferencia bancaria a BANCO SABADELL ATLÁNTICO - Ag. Ganduxer, Vía Augusta, 246 - Barcelona - IBAN: ES81 0081 0653 7300 0116 0017
(Es importante que en la orden de transferencia conste claramente el ordenante de la transferencia para poderla identificar adecuadamente).

..... de de 20

(Firma)

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA:

Nombre del titular de la cuenta

Nombre del Banco o Caja de Ahorros

Número Cuenta Corriente o Libreta (**ATENCIÓN: DEBE CONSTAR DE 20 DÍGITOS**):

Entidad Oficina D.C. Nº

Dirección Banco o C.A.:

Calle o Pza.:

Código Postal población Provincia

Ruego a Vds. Se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adedudar en mi cuenta los efectos que les sean presentados para su cobro por «Adicciones, Socidrogalcohol»

..... de de 20

Atentamente (firma del titular)

ENVIAR EL ORIGINAL DE ESTA DOMICILIACIÓN POR CORREO POSTAL

ENVIAR ESTE BOLETIN A:

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

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

Cannabis terapéutico y COVID-19: entre el oportunismo y la infoxicación

Therapeutic Cannabis and COVID-19: between opportunism and infoxication

FRANCISCO PASCUAL PASTOR*, MANUEL ISORNA FOLGAR**, NELSON CARVALHO***,
FÉLIX CARVALHO****, FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS*****.

* Presidente Socidrogalcohol. Asesor de CAARFE. Investigador Grupo Prevengo UMH.

Coordinador UCA-Alcoi. Grupo Ibero Ciência.

** Universidad de Vigo. Grupo PSI. Ayuntamiento de Catoira. Grupo EVICT. Grupo Ibero Ciência.

*** Unidade Operacional de Intervenção em Comportamentos Aditivos e Dependências - IASAÚDE - IP-RAM.

Grupo Ibero Ciência.

**** UCIBIO, REQUIMTE, Laboratório de Toxicología, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Portugal. Grupo Ibero Ciência.

***** Programa de Alcohol y Patología Dual. Hospital Doce de Octubre, Madrid. Grupo Ibero Ciência.

La pandemia y el consumo de las drogas

La pandemia por coronavirus (COVID-19) registrada en los últimos meses ha causado una alarma social sin precedentes a nivel mundial. Se estima que las reacciones de ansiedad, preocupación o miedo aumentarán en la población debido a su carácter desconocido, a la incertidumbre que lo rodea, a lo que debemos de añadir las medidas de distanciamiento social y confinamiento derivadas del estado de alarma (García-Álvarez, de la Fuente-Tomás, Sáiz, García-Portilla y Bobes, 2020).

Ante el cambio tan sustancial que supone este escenario en nuestros hábitos diarios a nivel de dinámicas familiares, a nivel laboral (teletrabajo, pérdidas empleo, expedientes de regulación de empleo, etc.), en las relaciones sociales y/o en la ocupación del tiempo de ocio, la población se va adaptando como buenamente puede a esta nueva situación. De esta forma observamos como numerosas personas realizan actividades deportivas y culturales en su propia casa, se mantienen en contacto con sus amistades y familiares a través de los dispositivos que nos ofrece la tecno-

logía, utilizan los teléfonos que prestan ayuda psicológica varias ONG y profesionales sanitarios. Sin embargo, otras actividades como el consumo de alcohol, tabaco, psicofármacos y el cannabis podrían incrementarse no solo como forma de distracción o estrategia de evitación conductual, sino también como consecuencia del estrés, ansiedad o los síntomas depresivos que están experimentando (García-Álvarez et al., 2020).

Por otro lado, las personas consumidoras de sustancias psicotrópicas también se enfrentan a desafíos únicos, principalmente los de drogas ilegales debido a la dificultad para adquirir las sustancias durante el confinamiento, pero también a nivel de vulnerabilidad ya que aquellas que fuman o vaporizan productos derivados del cannabis (también tabaco), las que dependen de los opioides y el uso de metanfetamina también pueden tener un mayor riesgo de complicaciones debido a los efectos respiratorios y pulmonares de la infección por SARS-CoV2 (Dunlop et al., 2020). En comparación con la población general, las personas con trastornos por consumo de sustancias presentan una mayor carga de enfermedades comórbidas (Schulte y Hser,

Recibido: Abril 2020; Aceptado: Junio 2020.

Enviar correspondencia a:

Dr. Manuel Isorna Folgar. Universidad de Vigo. Facultad Ciencias Educación. Campus As Lagoas. 32004 Ourense. Email: isorna.catoira@uvigo.es.

2013; Wu, Ghitza, Zhu, Spratt, Swartz y Mannelli, 2018). Al mismo tiempo, es probable que las personas que consumen drogas sean más vulnerables durante la epidemia de COVID-19, debido principalmente a una peor alfabetización en temas de salud, al estigma o discriminación social hacia este colectivo, y que una parte importante de los consumidores suelen priorizar el consumo de drogas por encima de otros problemas de salud (Dunlop et al., 2020).

Aprovechando las circunstancias problemáticas

Desde hace décadas, pero con especial énfasis en los últimos tiempos, las proliferaciones de noticias falsas sobre las propiedades presuntamente sanadoras del cannabis se han visto incrementadas. Incluso a lo largo del confinamiento ciertos colectivos pretenden que el cannabis y sus productos sean considerados como «*bien de primera necesidad, dado su extenso uso terapéutico*», de manera que los clubes y asociaciones que la dispensan puedan seguir activos durante la pandemia (García, 2020). Pero ¿Qué hay detrás de esto? ¿Cómo hemos llegado a este estado de opinión favorable hacia su consumo en una parte importante de la ciudadanía? La permisividad de publicidad engañosa distribuida en las tiendas físicas y online, la difusión en ferias, foros, webs y las propias manifestaciones vertidas por: los consumidores en clubes cannábicos, grupos de presión, defensores de su legalización en foros especializados e incluso ciertos políticos (independientemente de su ideología) han contribuido a crear este estado de opinión. Para ello han utilizado estrategias muy cuestionables pero efectivas como: comparaciones con países y legislaciones diferentes, opiniones de los propios consumidores y sobre todo referenciando estudios más que discutibles por su escasa validez científica y con sesgos evidentes. Conviene subrayar, tal y como recoge la NACEM (Asociación Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos, 2017) en su informe, que en la mayoría de las ocasiones las conclusiones a las que llegan ciertos estudios o investigaciones no se sintetizan, traducen o comunican de manera adecuada a los encargados de formular políticas, al personal sanitario y a los profesionales de entidades asociadas. Y es que existe una diferencia con otras sustancias, como el alcohol y el tabaco, pues el riesgo inherente a su consumo no puede determinarse ya que no existen estándares aceptados para un «consumo seguro», ni tampoco dosis adecuadas disponibles para orientar a los consumidores. De hecho, en la actualidad existe una conformidad científica en reconocer que las repercusiones negativas de su consumo a nivel físico, cognitivo, emocional y conductual aumentan entre aquellos que comienzan a consumirlo en plena adolescencia, mostrando en líneas generales una mayor probabilidad de desarrollar un patrón de consumo de riesgo y un repertorio de consumo más perjudicial (Filbey,

Mc-Queeney, DeWitt y Mishra, 2015; Rial, Burkhart, Isorna, Barreiro, Varela y Golpe, 2019). Además, el «consumo recreativo» o «terapéutico» posiblemente se ve afectado por una gran variabilidad individual.

Como explicamos anteriormente, la ciudadanía en su conjunto está viviendo una situación sanitaria sin precedentes. El confinamiento está generando en parte de la población una cierta incertidumbre y en algunas personas un malestar físico y psicológico destacable. En estos días hemos escuchado en innumerables ocasiones, de forma reiterativa y por diversos medios, que el cannabis puede aliviar cierta sintomatología negativa debido a sus potenciales beneficios terapéuticos (Ej. relaja, incrementa el apetito, calma la ansiedad, alivia el dolor y te evade de la realidad) e incluso puede combatir el COVID-19 o al menos minimizar su sintomatología. Ese parece ser el planteamiento, hacer llegar a la población el mismo mensaje que ha recibido de otras patologías y que asocia cannabis con terapia curativa.

Precisamente en estos momentos y sirviéndose de la pandemia han aparecido más publicaciones atribuyendo distintas propiedades potencialmente terapéuticas de algunos cannabinoides, no del cannabis propiamente dicho, ¡que no es lo mismo! Aunque la tendencia actual, en aquellos que defienden el uso del «cannabis terapéutico», es huir de disertar sobre los efectos del tetrahidrocannabinol (THC) y abogan principalmente por los efectos del cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y del cannabigerol (CBG). Pero no todos, porque hay colectivos y grupos de presión que sigue alabando y manifestando las propiedades de los «verdes-Joint» o «porros-spliff», sin excepciones ni fracciones, demandando la legalización y abogan por el autocultivo para el auto consumo (Confac, 2020; García, 2020).

A lo largo de este periodo de confinamiento ha habido un gran despliegue mediático sobre el *cannabis* y su potencialidad para «tratar» la tormenta de citoquinas asociada a COVID-19, una desregulación inmune fatal que cursa durante el curso de la enfermedad. Si bien hay una escasez de datos en humanos sobre infecciones virales agudas y cannabinoides, los estudios que se han realizado hasta el momento actual arrojan un halo de esperanza sobre su potencial papel en la supresión inmune en la enfermedad del COVID-19, sin embargo, cabe destacar que los estudios realizados han sido experimentos *in vitro* e *in vivo* (Sexton, 2020).

La propia Organización Mundial de la Salud advierte sobre la importante amenaza que acompaña a la COVID-19: «la *infodemia*» o sobreabundancia de información de rumores, bulos y datos falsos que propagan ciertos grupos con intereses manifiestos que pretenden desinformar y confundir a la ciudadanía. A continuación, se presentan a modo de ejemplo algunos de los titulares publicados que relacionan cannabis con COVID-19:

El cannabis no cura el coronavirus, pero puede ayudar a aliviar ciertos síntomas». «¡Buenas noticias! El Cannabis puede

curar el COVID-19»; «Nueva York ordena detener la venta de un producto de cannabis como cura de COVID-19»; «Cierran dispensario de marihuana en Arizona por promover falsa «cura» para el coronavirus»; «Compañía canadiense investigará efectos del cannabis en síntomas de COVID-19»; «10 propuestas cannábicas a realizar en tiempos de coronavirus»; «La marihuana como servicio esencial»; «Investigadores encuentran en la marihuana la posible cura al coronavirus.

Por lo tanto, vistas y analizadas ciertas noticias o «fake news» que han aparecido principalmente en internet y las redes sociales relacionadas con el cannabis y el COVID, nos vemos en la obligación moral y científica de combatir estos bulos y contribuir a que la ciudadanía disponga de información veraz, fiable y respaldada por la evidencia científica.

Cabe señalar primeramente la opinión de Nora Volkow (2020), directora del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA), al respecto en el contexto de la pandemia de COVID:

«El riesgo de gravedad e incluso de muerte producida por el COVID-19 aumenta con la edad avanzada pero también se concentra entre quienes están inmunocomprometidos o tienen su salud comprometida con distintas afecciones como diabetes, cáncer, cardiopatías y enfermedades respiratorias. Muchos de estos últimos surgen de fumar y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de muerte y enfermedad entre fumadores (tabaco y/o cannabis)».

Similar al consumo de tabaco, el consumo de cannabis puede provocar efectos a largo plazo del aumento de la tos, la producción de esputo y las sibilancias, junto con enfermedades de las vías respiratorias como la bronquitis crónica y la disminución de la función pulmonar (Owen, Sutter y Albertson, 2014; Tashkin, 2013). Además, los datos obtenidos de fumadores de cannabis adultos sanos demostraron una reducción global en la producción de citoquinas (McCoy, 2016; Sexton et al., 2014). De igual forma, el uso de «vaper» (dispositivos electrónicos para la vaporización de nicotina y que tras su manipulación se utilizan para consumir también de THC y de CBD, puede presentar un riesgo aún mayor a través de la concentración, la adulteración o la contaminación de los extractos. La concentración de cannabinoides y terpenos se puede aumentar entre 3.2 y 4 veces y entre 2.7 y 8.9 veces, respectivamente (dependiendo del proceso de extracción y la estructura del terpeno), y esta forma tan concentrada puede también contribuir a potenciar los síntomas y la disfunción respiratoria (Sexton, Shelton, Haley y West, 2018). Evitar fumar cannabis y vapear concentrados de THC y CBD es particularmente relevante para la salud pulmonar a la sombra del COVID-19. Estos métodos de administración pueden disminuir la eficacia del sistema respiratorio para responder a la infección y, por lo tanto,

aumentar el riesgo de progresión rápida a hipoxemia (Sexton, 2020).

Cabe destacar la peligrosidad del consumo de cannabis en cachimba (pipas de agua, sisha, argille o hookah) ya que permite que las inhalaciones envíen más humo a los pulmones y por tanto más THC (y nicotina), lo que amplifica el efecto del cannabis debido principalmente a su efecto broncodilatador (Tetrault, Crothers, Moore, Mehra, Concato y Fiellin, 2007). Es una característica habitual de los fumadores de cannabis inhalar profundamente y contener la respiración para lograr la máxima absorción de THC en los pulmones (Hall, Degenhardt y Teesson, 2009). A ello hay que añadir la combustión del carbón en la cachimba que produce: sustancias cancerígenas, metales pesados, hidrocarburos aromáticos policíclicos y diversas toxinas, todas estas sustancias han sido relacionadas con enfermedades pulmonares, cardíacas y cáncer (Etemadi et al., 2017). Al ser una práctica social en grupo, se comparten las boquillas y la manguera de la cachimba; esta práctica constituye un problema sanitario, ya que aumenta el riesgo de transmisión de enfermedades respiratorias como la tuberculosis o de virus como el de la hepatitis o herpes (Mycobacterium tuberculosis, Helicobacter pylori, Hepatitis C virus, Epstein-Barr, Herpes simplex, Virus respiratorio y Aspergillus) debido principalmente a la humedad existente y a que en muchas ocasiones no se cambia el agua de la cachimba hasta varias sesiones lo que crea un caldo de cultivo de bacterias que puede ser muy perjudicial para la salud (Galindo, González, Espigares y Moreno, 2019). La infección es causada por compartir la boquilla entre varias personas lo que actúa como vehículo de transmisión ya que cualquiera de esas personas puede tener gingivitis u otro tipo de lesión en la cavidad oral y eso los hace más propensos a transmitir o ser infectados (Blachman-Braun, Del Mazo-Rodríguez, López-Sámano y Buendía-Roldán, 2014). Precisamente coincide con las vías de transmisión del COVID, gotículas al respirar, aerosoles y superficies infectadas compartidas, con lo que la contraindicación de su consumo es absoluta.

Al mismo tiempo cabe destacar que el servicio de farmacología y toxicología clínica del hospital universitario de Génova (Agoritsas et al., 2020) ha realizado una evaluación farmacológica del uso de los cannabinoides en las personas infectadas por SARS-CoV-2, partiendo de la base que el uso de los fitocannabinoides en los modelos experimentales revelan resultados contradictorios y señalan que un consumo cotidiano de cannabis a largo plazo está asociado a una progresión fibrótica en caso de hepatitis C, conduciendo a una replicación viral de la hepatitis, y el THC está asociado también a un aumento de la replicación viral en el VIH e incrementa la carga viral en la Gripe (Influenza), en modelos animales. Ante estas premisas, el riesgo del consumo de cannabis en la COVID-19 puede ser muy importante, y subrayan que en estos momentos no hay ningún estudio con

base científica que recomiende el consumo de cannabis y sus derivados en caso de COVID. Por lo que entendemos que cualquier anuncio sobre su presunta utilidad carece de evidencia científica. Por el contrario, la falsa afirmación de que ciertos cannabinoides «refuerzan el sistema inmunitario» o la falacia sobre los potenciales efectos antivirales del CBD son refutados por la evidencia farmacológica y clínica actual que manifiesta que el CBD (y el THC) podrían disminuir la capacidad de combatir infecciones; lo cual contrasta con sus posibles usos clínicos como antiinflamatorio. Este riesgo puede ser incluso mayor en las infecciones virales y respiratorias (Brown, 2020). Por lo tanto, es necesario recomendar a usuarios y personal sanitario evitar el consumo de CBD y otros cannabinoides durante esta pandemia, a menos que sea por prescripción facultativa (por ejemplo, convulsiones, cáncer, dolor crónico).

Así pues, Satre, Hirschrift, Silverberg y Sterling (2020) proponen que, en el contexto de la pandemia, el personal sanitario y proveedores deben aconsejar a los consumidores adultos mayores de 60 años de cannabis, que deben abandonar el consumo fumado y el vapeo o al menos reemplazarlo por formas comestibles; medidas que, de aplicarse, probablemente mejoren las posibilidades de supervivencia de COVID-19. También se les debe alertar de los efectos adversos incluidas las caídas, la ansiedad y la dependencia. Del mismo modo a los fumadores de tabaco, se les debe proponer que eliminen el tabaco fumado y el vapeo, se debe alentar a los consumidores a utilizar sustitutos de la nicotina fumada (ej., parches o chicles) y medicamentos contra el síndrome de abstinencia como el bupropión. Entre los fumadores, dejar de fumar reduce los problemas cardiovasculares y otros problemas de salud (Mons et al., 2015) lo que aumenta las probabilidades de supervivencia al coronavirus tal y como muestran los datos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades los cuales revelan que el COVID-19 tiene una tasa de letalidad del 6,3% para las personas con enfermedad respiratoria crónica, en comparación con el 2,3% de la población general (Wu y McGoogan, 2020). Esta propuesta es muy similar a la planteada por Yafai, Sherry, Etengoff y Stuart (2020), quienes recomiendan a los consumidores de cannabis que deben limitar su consumo por vía fumada e inhalatoria y cambiar a comestibles, aceites y tinturas (comience con poco y vaya despacio); a pesar de que no hay datos claros acerca de que estas formas de consumo sean mejores o peores para las personas infectadas, parece lógico pensar que fumar podría agregar irritación a un pulmón infectado, por lo tanto, si está infectado o corre el riesgo de estarlo por COVID-19 abandone el consumo de cannabis.

Uno de los últimos estudios difundidos por estos colectivos tratan de presentar a la cannabis sativa (concretamente extractos con alto contenido en CBD) como una sustancia más efectiva en la prevención y tratamiento del COVID-19 que la Hidroxicloroquina, señalando los efectos pernicio-

sos de esta última; no obstante, se trata de un estudio *pre-print* sobre el uso de cannabis con un alto contenido de CBD como hipótesis para tratar los procesos inflamatorios del COVID, de momento en modelos de tejidos 3D humanos artificiales de vía oral, vía aérea e intestinal, concluyendo que al no ser concluyentes los resultados, se precisan más estudios (Wang, 2020).

Esta sobrecarga informativa engañosa o intoxicación sobre los supuestos beneficios terapéuticos del cannabis llega a la ciudadanía a través de internet, principalmente páginas webs que en la mayoría de las ocasiones son dominios propios de lo que denominamos «movimientos pro-cannábicos», financiados directa o indirectamente por la industria cannábica como por ejemplo «Israel inicia pruebas clínicas para tratar el COVID-19 con cannabis» (www.canamo.net) y cuyo objetivo principal es crear en las redes sociales un estado de opinión favorable hacia el consumo del cannabis y su legalización (Isorna, Vázquez, Redondo y Veiga, 2019), lo cual repercutirá finalmente en las actitudes y comportamientos de las personas fuera de la red y por ende en la sociedad en general.

A modo de conclusión

Teniendo en cuenta la información disponible, es pertinente advertir que las personas que fuman cannabis y los usuarios que «vapean» sus derivados, tendrán riesgos mayores en la pandemia por COVID-19, riesgos que se suman a los numerosos ya conocidos del consumo del cannabis (García-Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019); por lo tanto, dejar de fumar cannabis se convierte en una medida preventiva relevante para defenderse mejor del COVID-19.

La presente revisión, refuerza el convencimiento que no hay ninguna justificación científica para el uso del cannabis en ninguno de los síntomas o complicaciones producida por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), ni mucho menos para su prevención.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto potencial de intereses.

Bibliografía

Agoritsas, T., Boroli, F., Calmy, A., Gartner, B., Gayetageron, A., Guessous, I.,... Zanella, M. (Groupe Guidelines COVID). (2020). *Cannabinoides et COVID-19: évaluation pharmacologique*. Hospitaux Universitaires Genève. Département de Médecine Aigüe. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques. Recuperado de https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/cannabinoides_et_covid-19.pdf.

- Blachman-Braun, R., Del Mazo-Rodríguez, R. L., López-Sámano, G. y Buendía-Roldán, I. (2014). Hookah, is it really harmless? *Respiratory Medicine*, 108, 661-667. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.013.
- Brown, J. D. (2020). Cannabidiol as prophylaxis for SARS-CoV-2 and COVID-19? Unfounded claims versus potential risks of medications during the pandemic. *Research in Social & Administrative Pharmacy*. Avance de publicación on-line. doi:10.1016/j.sapharm.2020.03.020.
- Confac (2020). Nacida de la necesidad: se publica guía de buenas prácticas para el desconfinamiento de las asociaciones cannábicas. Recuperado de: <https://confac.org/>.
- Dunlop, A., Lokuge, B., Masters, D., Sequeira, M., Saul, P., Dunlop, G., Ryan, J., Hall, M. y Maher, L. (2020). Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. *Harm Reduction Journal*, 17, 26. doi:10.1186/s12954-020-00370-7.
- Etemadi, A., Gandomkar, A., Freedman, N. D., Moghadami, M., Fattahi, M. R., Poustchi, H.,... Malekzadeh, R. (2017). The association between waterpipe smoking and gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Epidemiology*, 46, 1968-1977. doi:10.1093/ije/dyx158.
- Filbey, F. M., McQueeney, T., DeWitt, S. J. y Mishra, V. (2015). Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 16-22. doi:10.1016/j.dcn.2015.10.001.
- Galindo, C., González, A., Espigares, E. y Moreno, E. (2019). Riesgo para la salud pública de fumar tabaco en cachimba. *Higiene y Sanidad Ambiental*, 19, 1775-1785.
- García, F. (9 de mayo de 2020). La marihuana como servicio esencial. *La Vanguardia*, pp.43.
- García Álvarez, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2019). Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis. *Adicciones*, 31, 89-94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- García-Álvarez, L., de la Fuente-Tomás, L., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2020). Will changes in alcohol and tobacco use be seen during the COVID-19 lockdown?. *Adicciones*, 32, 85-89. doi:10.20882/adicciones.1546.
- Hall, W., Degenhardt, L. y Teesson, M. (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: Broadening the research base. *Addictive Behaviors*, 34, 795-799. doi:10.1016/j.addbeh.2009.03.040.
- Isorna, M., Vázquez, M. J., Redondo, L. y Veiga, S. (2019). Cómo pueden las fake news o falsas creencias contribuir al consumo de cannabis. En M. Isorna y A. Rial (Coord.) *El consumo de cannabis y sus derivados: Mitos, posverdades y desafíos* (pp. 161-175). Madrid: Dykinson.
- Israel inicia pruebas clínicas para tratar el COVID-19 con cannabis (s.f.). Recuperado de <https://canamo.net/noticias/mundo/israel-inicia-pruebas-clinicas-para-tratar-el-covid-19-con-cannabis>.
- McCoy, K. L. (2016). Interaction between cannabinoid system and toll-like receptors controls inflammation. *Mediators of Inflammation*, ID 5831315. doi:10.1155/2016/5831315.
- Mons, U., Müezziner, A., Gellert, C., Schöttker, B., Abnet, C. C., Bobak, M., de Groot, L., ... CHANCES Consortium (2015). Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *The British Medical Journal*, 350, h1551. doi:10.1136/bmj.h1551.
- National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. [NASEM]. (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. Washington, DC: The National Academies Press. doi:10.17226/24625.
- Owen, K. P., Sutter, M. E. y Albertson, T. E. (2014). Marijuana: respiratory tract effects. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 46, 65-81. doi:10.1007/s12016-013-8374-y.
- Rial, A., Burkhart, G., Isorna, M., Barreiro, C., Varela, J. y Golpe, S. (2018). Cannabis use among adolescents: risk pattern, implications and possible explanatory variables. *Adicciones*, 31, 64-77. doi:10.20882/adicciones.1212.
- Satre, D. D., Hirschtritt, M. E., Silverberg, M. J. y Sterling, S. A. (2020). Addressing problems with alcohol and other substances among older adults during the COVID-19 pandemic. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, S1064-7481(20)30296-7. Avance de publicación on-line. doi:10.1016/j.jagp.2020.04.012.
- Schulte, M. T. y Hser, Y. (2013). Substance use and associated health conditions throughout the lifespan. *Public Health Reviews*, 35, 3. doi:10.1007/BF03391702.
- Sexton, M. (2020). Cannabis in the time of coronavirus disease 2019: The yin and yang of the endocannabinoid system in immunocompetence. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 10, 1-5. doi:10.1089/acm.2020.0144.
- Sexton, M., Cudaback, E., Abdullah R., Finnell, J., Mischley, L., Rozga, M.,... Stella, N. (2014). Cannabis use by individuals with multiple sclerosis: effects on specific immune parameters. *Inflammopharmacology*, 22, 295-303. doi: 10.1007/s10787-014-0214-z.
- Sexton, M., Shelton, K., Haley P. y West, M. (2018). Evaluation of cannabinoid and terpenoid content: cannabis flower compared to supercritical CO2 concentrate. *Planta Medica*, 84, 234-241. doi:10.1055/s-0043-119361.
- Tashkin, D. P. (2013). Effects of marijuana smoking on the lung. *Annals of the American Thoracic Society*, 10, 239-247. doi:10.1513/AnnalsATS.201212-127FR.
- Tetrault, J. M., Crothers, K., Moore, B. A., Mehra, R., Concato, J. y Fiellin, D. A. (2007). Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complica-

- tions: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 167, 221-228. doi:10.1001/archinte.167.3.221.
- Volkow, N. (2020). Collision of the COVID-19 and Addiction Epidemics. *Annals of Internal Medicine*. Avance de publicación on-line. doi:10.7326/M20-1212
- Wang, B., Kovalchuk, A., Li, D., Ilnytsky, Y., Kovalchuk, I. y Kovalchuk, O. (2020). In search of preventative strategies: novel anti-inflammatory high-CBD cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Preprints*, 2020040315. doi:10.20944/preprints202004.0315.v1.
- Wu, L., Ghitza, U., Zhu, H., Spratt, S., Swartz, M. y Mannelli, P. (2018). Substance use disorders and medical comorbidities among high-need, high-risk patients with diabetes. *Drug and Alcohol Dependence*, 186, 86-93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.01.008.
- Wu, Z. y McGoogan, J.M. (2020). Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323, 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Yafai, S. y Etengoff, S. (2020). The case for cannabis. Advising cannabis users about COVID-19. *Emergency Medicine News*, 42, 5B. doi:10.1097/01.EEM.0000668076.42644.69.

Autodeclaración del consumo de marihuana, tabaco, alcohol y derivados de cocaína en embarazadas en 2013 y 2016, Montevideo, Uruguay

Marijuana, tobacco, alcohol and cocaine use during pregnancy in 2013 and 2016. A self-report study in Montevideo, Uruguay

MARIO MORAES CASTRO*, FERNANDA PINTO**, CAMILA PEREIRAS**, AGUSTÍN FISCHER**, CAROLINA VOGEL**, VICTORIA DUARTE**, JOSÉ BARCELÓ**, CLAUDIO SOSA***, GABRIEL GONZÁLEZ****.

* Prof. Agdo. Depto. de Neonatología, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo. Uruguay. ** Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo. Uruguay. *** Prof. Agdo. de Ginecología, Clínica Ginecológica C, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo. Uruguay. **** Prof. Dir. Cátedra de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo. Uruguay.

Resumen

Introducción: Uruguay es el primer país en modificar la legislación sobre el consumo recreativo de cannabis, mediante la Ley 19.172 del 20 de diciembre de 2013, otorgando al Estado la potestad de regular su producción y comercialización. **Objetivo:** evaluar las prevalencias de la autodeclaración del consumo de marihuana, tabaco, alcohol, cocaína y derivados y su evolución temporal en embarazadas para los años 2013 y 2016. **Metodología:** estudio descriptivo, transversal y analítico, durante dos períodos de tiempo, en 2013 y 2016. Se incluyeron mujeres que tuvieron su parto y puerperio inmediato en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) de Montevideo, Uruguay. Se realizó una encuesta protocolizada sobre su nivel sociodemográfico, años de educación formal, datos del embarazo, parto, recién nacido y consumo de sustancias antes y durante la gestación. **Resultados:** en la investigación participaron 577 mujeres, 319 correspondientes a las entrevistas realizadas en el año 2013 y 258 en 2016. Respecto al alcohol, 76 (23,82%) mujeres declaran su consumo durante el embarazo en 2013, mientras que, en 2016, 91 (35,3%) ($p=0,003$). En cuanto al tabaco, 59 (43%) dejaron de fumar al enterarse del embarazo en 2013 y 69 (60%) en 2016 ($p=0,008$). En 2013, 41 mujeres (12,85%) fumaron marihuana hasta saber del embarazo y 79 (30%) en 2016 ($p<0,001$). Durante la gestación, en 2013 declararon fumar marihuana 5 mujeres (1,57%), mientras que en 2016 fueron 28 (10,85%) ($p<0,001$). El uso de cocaína y pasta base de cocaína (PBC) no cambió significativamente entre 2013 y 2016. **Conclusiones:** Entre los años 2013 y 2016 se observó un aumento significativo en la autodeclaración del consumo de marihuana y alcohol antes y durante el embarazo. El consumo de cocaína y pasta base de cocaína se mantuvo estable en ese periodo. El consumo de tabaco disminuyó significativamente en mujeres embarazadas.

Palabras clave: Cannabis; Tabaco; Alcohol; Embarazo; Autodeclaración.

Abstract

Background: Uruguay passed Law 19.172 on December 20, 2013, thus enabling the State to regulate the production, distribution, sale, and consumption of cannabis. **Objectives:** to determine the change in maternal self-report of marijuana, tobacco, alcohol, and cocaine use during pregnancy between 2013 and 2016. **Methods:** cross-sectional, descriptive, analytical study between 2013 and 2016. The sample consists of pregnant woman who delivered and received immediate postpartum care at the Centro Hospitalario Pereira Rossell in Montevideo, Uruguay. The instrument was a protocolized survey that assessed outcomes such as sociodemographic level, years of formal education, data on pregnancy, childbirth, newborn, and substance use before and during pregnancy. **Results:** the sample consisted of 577 pregnant women, 319 corresponding to interviews conducted in 2013 and 258 in 2016. Regarding alcohol intake, 76 (23.82%) women reported drinking while pregnant in 2013, whereas in 2016, 91 (35.3%) ($p=0.003$) did so. As for tobacco, 59 (43%) quit smoking when they found out about their pregnancy in 2013, and 69 (60%) quit in 2016 ($p=0.008$). In 2013, 41 women (12.85%) smoked marijuana until they discovered their pregnancy, and 79 (30%) did so in 2016 ($p<.001$). The use of cocaine and its derivatives did not change significantly between 2013 and 2016. **Conclusions:** between 2013 and 2016, there was a significant increase in the self-report of marijuana and alcohol consumption before and during pregnancy. The consumption of cocaine and cocaine base paste remained stable during this period. Tobacco use decreased significantly in pregnant women.

Key Words: Cannabis; Tobacco; Alcohol; Pregnancy; Self-report.

Recibido: Enero 2018; Aceptado: Noviembre 2018.

Enviar correspondencia a:

Mario Moraes Castro.

E-mail: mariomoraescastro@gmail.com

En Uruguay se está llevando a cabo un cambio en la legislación sobre el consumo de sustancias de uso recreativo específicamente tabaco, alcohol y cannabis. En 2008 se aprobó la Ley 18.256 que regula la comercialización del tabaco y su consumo en espacios públicos. Esta ley prohíbe fumar o mantener encendidos productos de tabaco en espacios cerrados públicos o privados y toda forma de publicidad, promoción y patrocinio de los productos de tabaco. Actualmente existen líneas de trabajo para reglamentar el consumo de bebidas alcohólicas. Uruguay es el primer país en modificar la legislación sobre el consumo recreativo de cannabis, mediante la Ley 19.172, otorgando al Estado la potestad de regular su producción y comercialización, permitiendo la plantación, el cultivo y la venta de cannabis psicoactivo, bajo la supervisión de los organismos reguladores del Estado uruguayo. El consumo de sustancias de uso recreativo legales e ilegales durante el embarazo genera un impacto negativo en la salud de la mujer y el desarrollo fetal (Ko, Farr, Tong, Creanga y Callaghan, 2015). Es importante conocer las características del consumo en la población para orientar políticas sanitarias con el objetivo de estimular conductas saludables.

Según la Junta Nacional de Drogas de Uruguay, el 62,2% de las mujeres uruguayas consumieron bebidas alcohólicas en el último año, encontrándose su pico de incidencia entre los 26 y 35 años, período que coincide con la edad sexual reproductiva de la mujer (Junta Nacional de Drogas Uruguay, 2016). Esta conducta durante el embarazo determina un aumento de la probabilidad de aparición de Síndrome de Alcohol Fetal (FAS) y sus alteraciones en el desarrollo, persistentes durante toda la vida, agrupadas bajo la denominación Espectro de Alteraciones por Alcohol Fetal (Valentine et al., 2017; Myers et al., 2017).

Si bien la prevalencia de tabaquismo en Uruguay descendió a consecuencia de la implementación de leyes anti-tabaco, 24,9% de las mujeres uruguayas son fumadoras. El tabaquismo tanto activo como pasivo durante la gestación determina un aumento en la prevalencia de complicaciones materno-fetales como lo son el bajo peso al nacer y Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) (Berrueta et al., 2016; Cooper et al., 2017).

A nivel mundial se asiste un incremento en el consumo de marihuana con fines recreativos, con una mayor aceptación social y cambios legislativos que lo regulan. La exposición a cannabis durante el embarazo aumenta el riesgo de anemia en la mujer y en el recién nacido probabilidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Emery, Gregory, Grace y Levine, 2016; Gunn et al., 2016). El consumo de cannabis en el embarazo no determina defectos congénitos y no se reconoce al momento actual un fenotipo característico (Warner, Roussos-Ross y Behnke, 2014). Se asocia con una disminución del peso al nacer y del perímetro cefálico. Esta alteración del crecimiento

fetal es dosis dependiente (Conner et al., 2015). No se observó relación entre el consumo de marihuana durante el embarazo y el coeficiente intelectual, pero existe afectación en las funciones ejecutivas como la atención, memoria de corto plazo y procesamiento verbal (Goldschmidt, Richardson, Larkby y Day, 2016; Goldschmidt, Richardson, Willford y Day, 2008). Estas alteraciones pueden estar relacionadas con cambios anatómicos en la corteza cerebral descritos en resonancia magnética nuclear (El Marroun et al., 2016; Grant, Petroff, Isoherranen, Stella y Burbacher, 2017).

El consumo de cocaína y sus derivados tiene una marcada repercusión en la salud materna y fetal, además de consecuencias médico-legales, por lo que es fundamental identificar aquellos casos de consumo para un correcto seguimiento del recién nacido expuesto (García, Campistol, López-Vilchez, Morcillo y Mur, 2017). Su consumo provoca hipertensión materna, vasoconstricción y disminución del flujo uterino, determinando un menor aporte de oxígeno y nutrientes al feto. Aumenta el riesgo de prematuridad y muerte intrauterina. Se ha descrito mayor incidencia de neuroexcitabilidad pero no se ha demostrado la presencia de un síndrome de abstinencia claro. En cuanto al crecimiento, se asocia a menor peso al nacer, longitud y perímetro cefálico. Durante la niñez se observan alteraciones en el coeficiente intelectual y atención, con mayor incidencia de déficits atencionales e hiperactividad (Smith y Santos, 2016). En Uruguay el consumo y tenencia de sustancias psicoactivas para uso personal no es penado por la ley.

Es relevante conocer la evolución de la autodeclaración del consumo de sustancias de uso recreativo en embarazadas, en el contexto de cambios en políticas sanitarias. El consumo de sustancias psicoactivas tiene efectos negativos para la salud de la madre y de sus hijos. Las conductas de consumo de sustancias y actos negligentes por parte de la embarazada pueden vulnerar los derechos de sus hijos. Es importante evaluar como los cambios en las políticas sanitarias pueden influir de forma positiva o negativa en el consumo de sustancias en embarazadas.

El objetivo del presente estudio es evaluar las prevalencias de la autodeclaración del consumo de marihuana, tabaco, alcohol, cocaína y derivados y su evolución temporal para los años 2013 y 2016.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico durante dos periodos de tiempo, en 2013 y 2016. Se incluyeron mujeres que tuvieron su parto y puerperio inmediato en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) de Montevideo, Uruguay. El CHPR es un hospital público de referencia para Montevideo y área metropolitana en la asistencia del niño, la mujer y la embarazada, cuya población característicamente proviene de los sectores

más vulnerables de la sociedad. El tamaño muestral fue estimado tomando como referencia la sustancia de menor consumo esperado, cocaína y sus derivados. A partir de dicho cálculo se obtuvo un número de casos a incluir de 252 mujeres, para una población de 8000 partos anuales en el CHPR con una proporción esperada de 6,5% con un nivel de confianza de 95% y una precisión de 3% (rango 3,5%-9,5%) (Moraes, Sosa, Umpiérrez y González, 2014). El tamaño muestral calculado y el método de aleatorización tienen como propósito garantizar la representatividad de la muestra.

Los criterios de exclusión determinados fueron: recién nacido menor de 35 semanas de edad gestacional, embarazo múltiple, infección congénita del sistema nervioso central, malformaciones congénitas mayores y recién nacido expuesto a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o con bajo peso al nacer.

Como estos factores influyen negativamente sobre el desarrollo infantil a largo plazo y los autores consideran en una segunda etapa evaluar los efectos de las sustancias de consumo sobre el mismo, se optó por estos criterios de exclusión.

Para que la muestra fuera representativa de toda la población se realizó un muestreo probabilístico mediante el diseño de un programa informático de aleatorización que en base al número de nacimientos de las últimas 24 horas seleccionaba el caso de estudio. En el caso de que la participante debiera ser excluida, o que no aceptara el consentimiento informado, el programa asignaba un caso alternativo.

Luego de obtener el consentimiento informado del caso seleccionado, se realizó una encuesta protocolizada sobre su nivel sociodemográfico, datos del embarazo, parto, recién nacido y consumo de sustancias antes y durante la gestación. Posteriormente, se analizó su historia clínica para corroborar dicha información.

La encuesta fue estructurada con un diseño claro, sin ambigüedades. Previo al inicio del estudio en 2013 y en 2016 se realizó un estudio piloto entrevistando a 20 mujeres en cada año, con el objetivo de reconocer sus debilidades y fortalezas, luego de lo cual el equipo de trabajo validó el formulario definitivo.

Las entrevistas fueron realizadas por cuatro miembros del equipo de investigación previamente entrenados para dicho fin. Cada participante se identificó con un número de tres cifras correlativo en el momento de la entrevista. De esta manera no se solicitaba información personal y se mantenía la confidencialidad durante todo el proceso.

Se recabó la siguiente información sociodemográfica: nombre materno, fecha de nacimiento materna, etnia, estado civil, convivencia con su pareja, nivel educativo, trabajo, composición del hogar, ingresos, planificación del embarazo. Para la categorización de los ingresos se utilizan las definiciones del Instituto Nacional de Estadística (INE)

de Uruguay en donde se define en situación de indigencia a aquellos hogares cuyos ingresos no pueden satisfacer sus necesidades básicas de alimentación.

En cuanto a los consumos de marihuana, tabaco, alcohol, cocaína y pasta base de cocaína (PBC) las preguntas incluían: ¿Alguna vez ha fumado/tomado?, ¿cuántos años?, ¿cuántos por día?, ¿por mes?, ¿cuántos después de saber que estaba embarazada?, ¿su compañero consume?, ¿consume en la misma habitación?, ¿cuándo dejó de consumir? Para este estudio se considera consumo activo cualquier tipo de consumo durante el embarazo (consumo sin saber que estaba embarazada y consumo luego de saber que estaba embarazada).

Del parto y del recién nacido: vía de nacimiento, sexo, peso al nacer, APGAR, edad gestacional, lugar de internación, características del examen físico.

Los datos se cargaron en una base de datos de ACCESS® y fueron posteriormente analizados en el paquete estadístico STATA v11. En primera instancia se realizó un análisis univariado con el objetivo de reconocer los valores que estuvieran fuera de rango. En caso de estarlo, el investigador principal comparaba dichos datos con la encuesta original para poder validarlos o corregirlos.

Las variables cualitativas (edad, estado civil, nivel de ingreso familiar, nivel educativo) se presentan en números absolutos y en los porcentajes correspondientes, se usa la prueba chi-cuadrado como contraste de hipótesis. En todos los casos, se consideró el mínimo nivel de significación $p < 0,05$.

La identificación personal de cada individuo fue confidencial, no siendo posible su identificación en el reporte ni tampoco en las publicaciones. Los cuestionarios realizados fueron eliminados tras su incorporación a la base de datos y su validación posterior.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell previo a su inicio.

Resultados

En la investigación participaron 577 mujeres, 319 correspondientes a las entrevistas realizadas en el año 2013 y 258 en 2016.

Las características sociodemográficas de la muestra se resumen en la tabla 1. A excepción de la variable nivel de ingreso familiar, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Del grupo entrevistado en 2013 se destaca que del total (319), 267 eran mayores de 18 años (83,65%), con una media de 24,67 años, con un máximo de edad de 42 y mínimo de 13 años. En la variable educación, 123 mujeres (38,56%) cursaron menos de seis años de estudio. Para el total de entrevistadas en 2016 (258), 210 eran mayores de 18 años (86,82%), con una media de 24,09 años, apreciándose un máximo y mínimo de edad de 42 y 13 años respectivamente. En referen-

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra en los años 2013 (N=319) y 2016 (N=258).

Datos sociodemográficos	Valores N (%) 2013	Valores N (%) 2016	Valor p
Edad			0,214
18 o menor	52 (16,3)	34 (13,8)	
19-34	241 (75,5)	210 (81,4)	
35 o mayor	26 (8,15)	14 (5,4)	
Estado civil			0,371
Casada	34 (10,66)	17 (6,6)	
Vive con su pareja ¹	184 (57,68)	151 (58,5)	
Soltera	98 (30,7)	87 (33,7)	
Divorciada	3 (0,94)	2 (0,78)	
Sin Dato/No contesta	0	1 (0,39)	
Nivel educativo			0,658
Ninguno	0	1 (0,39)	
Primaria ²	123 (38,56)	91 (35,3)	
Secundaria ³ - UTU ⁴	188 (58,93)	160 (62)	
Terciaria	8 (2,51)	5 (1,94)	
Sin Dato/No contesta	0	1 (0,39)	
Planificación del embarazo			0,360
Si	137 (42,95)	101 (39,1)	
No	181 (56,74)	156 (60,5)	
Sin Dato/No contesta	1 (0,31)	1 (0,31)	
Vive con su pareja			0,970
No	79 (24,7)	64 (24,8)	
Si	240 (75,24)	193 (75,2)	
Sin determinar	0	1 (0,39)	
Nivel de ingreso familiar⁵			0,026
Indigencia	152 (47,8)	110 (42,6)	
Pobreza	142 (44,65)	134 (52)	
Sobre línea de pobreza	18 (5,66)	5 (1,94)	
No contesta	7 (2,19)	9 (2,7)	

Nota. ¹ Más de un año viviendo con la misma pareja.

² Educación primaria, primeros 6 años de estudio.

³ Educación secundaria, 6 a 12 años de estudio.

⁴ Universidad del Trabajo del Uruguay, entre 9 y 12 años de estudio.

⁵ Nivel de ingresos por escala del Instituto Nacional de Estadística y Censo del Uruguay.

cia al nivel socioeconómico, 18 mujeres (5,6%) en 2013 se encontraban por encima de la línea de pobreza y 157 (47%) declararon niveles de ingreso familiar en el rango de indigencia, la ocupación más frecuente del jefe de familia (60,8%) fue el trabajo informal por breves períodos de tiempo. En cuanto a los datos de 2016, 5 participantes

manifestaron ingresos por encima del nivel de pobreza (1,94%) y 110 (42,6%) declararon niveles de indigencia. Estas diferencias entre las encuestas de 2013 y 2016 son estadísticamente significativas. El embarazo no planificado fue la situación más frecuente en ambos períodos, 182 casos (57%) en 2013 y 156 (60,5%) en 2016.

La tabla 2 resume las conductas de consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo.

Tabla 2. Diferencias en la frecuencia del consumo de drogas por autodeclaración en mujeres embarazadas, entre el 2013 y 2016.

Drogas por autodeclaración	Valores N (%) 2013	Valores N (%) 2016	Valor p
Consumo activo de tabaco*			0,611
Si	136 (42,63)	115 (44,6)	
No	183 (57,37)	142 (55)	
Sin Dato/No contesta	0	1 (0,39)	
Exposición pasiva al tabaco			0,000
Si	167 (52,35)	62 (24)	
No	152 (47,65)	196 (52,7)	
Consumo de alcohol			0,003
Si	76 (23,82)	91 (35,3)	
No	241 (75,54)	166 (64,3)	
Sin Dato/No contesta	2 (0,63)	1 (0,39)	
Embriaguez			0,235
Si	7 (2,19)	10 (3,8)	
No	312 (97,78)	248 (96,2)	

Nota. *Incluye cualquier tipo de consumo durante el embarazo (consumo sin saber que estaba embarazada y consumo luego de saber que estaba embarazada).

Respecto al alcohol, 76 (23,82%) mujeres declaran su consumo durante el embarazo en 2013, mientras que 91 (35,3%) de ellas lo reportan en 2016. Estas diferencias son estadísticamente significativas. El número de episodios de embriaguez no varía significativamente en ambos períodos de la investigación.

En 2013, 189 mujeres fumaron alguna vez en su vida, 53 (28%) dejaron de fumar antes del embarazo y 136 mujeres (42,63%) fumaron en alguna ocasión durante el embarazo. En 2016, 143 mujeres fumaron alguna vez en su vida, 28 (20%) abandonaron el hábito previo a la gestación y 115 (44,6%) fumaron en alguna ocasión durante el embarazo.

De aquellas que fumaban tabaco activamente al momento del embarazo, 59 (43%) dejaron de hacerlo al enterarse del mismo según las encuestas del 2013, aumentando dicha cifra en 2016 a 69 (60%) (p=0,008). De las mujeres que continuaron fumando, 52 (38%) y 35 (30,4%) fumaron, pero en menor cantidad para 2013 y 2016 respectivamente. Por último, 25 (18%) y 11 (9,5%), respectivamente en 2013 y 2016, continuaron su hábito tabáquico sin modi-

ficación alguna. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (tabla 3).

Tabla 3. Diferencias en la frecuencia del consumo de tabaco en mujeres antes y durante el embarazo, entre el 2013 y 2016.

Consumo de tabaco	Valores N (%) 2013	Valores N (%) 2016	Valor p
Fumaron alguna vez en su vida			0,365
Si	189 (59,2)	143 (55,9)	
No	130 (40,8)	115 (44,1)	
Total	319 (100)	258 (100)	
Dejaron de fumar antes del embarazo			0,075
Si	53 (28)	28 (20)	
No	136 (72)	115 (80)	
Total	189 (100)	143 (100)	
Fumaron en el embarazo			0,020
Fumaron hasta saber	59 (43)	69 (60)	
Fumaron en menor cantidad	52 (38)	35 (30,4)	
Continuaron fumando igual que antes	25 (18)	11 (9,5)	
Total	136 (100)	115 (100)	

Tabla 4. Diferencias en la frecuencia del consumo de marihuana, cocaína y pasta base de cocaína (PBC) en mujeres antes y durante el embarazo, entre el 2013 y 2016.

Marihuana	Valores N 2013			Valores N 2016		
	Antes*Ω	Durante¥	TotalΩ	Antes*Ω	Durante¥	TotalΩ
Experimental	2	0	2	32	0	32
Mensual	18	2	20	11	2	13
Semanal	12	1	13	22	8	30
Diario	9	2	11	14	18	32
Total	41	5	46	79	28	107
Cocaína	Antes*	Durante¥	Total	Antes*	Durante¥	Total
Experimental	0	0	0	0	0	0
Mensual	1	1	2	1	2	3
Semanal	1	1	2	5	0	5
Diario	3	1	4	0	0	0
Total	5	3	8	6	2	8
PBC	Antes*	Durante¥	Total	Antes*	Durante¥	Total
Experimental	0	0	0	0	0	0
Mensual	1	2	3	2	0	2
Semanal	1	1	2	0	1	1
Diario	5	1	6	4	0	4
Total	7	4	11	6	1	7

Nota. Los datos están expresados en frecuencia absoluta (N).

*Refiere a consumo antes del embarazo o su abandono al enterarse del embarazo.

¥Refiere a consumo durante el embarazo.

Ω Valor p<0,001 para el contraste entre 2013 y 2016.

Con respecto al consumo de marihuana, se destaca un aumento en la declaración de su consumo de un período a otro. Durante la gestación, en 2013 declararon fumar marihuana 5 mujeres (1,57%), mientras que en 2016 fueron 28 (10,85%) (p<0,001). En 2013, 41 mujeres (12,85%) fumaron marihuana hasta saber del embarazo y 79 (30%) en 2016 (p<0,001). Fumaron marihuana alguna vez en la vida 46 (14,4%) en 2013 y 107 (41,4%) en 2016 (p<0,001). La frecuencia de consumo se muestra en la tabla 4.

El uso de cocaína y PBC no cambió significativamente entre 2013 y 2016. En 2013 consumieron cocaína 8 (2,5%) mujeres y en 2016 fueron 8 (3,1%).

Discusión

La sustancia que más frecuentemente utilizaron las mujeres durante el embarazo según autodeclaración en ambos períodos del estudio fue el tabaco, con una frecuencia del 39,9% en 2016. Se observó un descenso significativo del consumo de tabaco durante la gestación entre 2013 y 2016 (p=0,02). El número de embarazadas expuestas pasivamente al humo de tabaco disminuyó en forma significativa (p<0,001). La frecuencia de abandono del hábito de fumar al enterarse del embarazo fue de 43% en 2013 y de 60% en 2016. El embarazo es probablemente el evento que

más motiva a dejar de fumar y la campaña nacional antitabaco que comenzó con los cambios de legislación en 2008 provee un marco ideal para el abandono del hábito tabáquico. En un estudio realizado en Reino Unido se observó que la motivación para el cambio de hábitos de consumo de sustancias durante el embarazo disminuye significativamente mientras el embarazo progresa. Hasta un tercio de las mujeres que no fumaron en el embarazo volvieron a fumar en los tres meses posteriores al parto (Cooper et al., 2017). El tabaco sigue siendo en el Uruguay, una sustancia legal y de fácil acceso. Estos datos afirman la necesidad de intervenciones reiteradas y persistentes en el tiempo para lograr cambios permanentes en los hábitos de consumo.

Con respecto a la ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo, se observó un aumento del 23,8% en 2013 a un 35,3% en 2016 ($p=0,003$). Desconocemos si este fenómeno pudiera ser explicado por un efecto de complementación (en donde las políticas más liberales sobre el consumo de marihuana producen un aumento complementario del consumo de alcohol), producto de la reciente legislación del consumo recreativo de cannabis (Guttmanova et al., 2016). Si bien actualmente se está avanzando en la regulación de la venta de alcohol, su consumo no se encuentra regulado. El alcohol actualmente es la sustancia más consumida alguna vez en la vida en la población general en Uruguay, según una encuesta realizada por la Junta Nacional de Drogas, siendo también considerada como la que causa mayor consumo problemático (Junta Nacional de Drogas Uruguay, 2016).

Se observa un aumento en la declaración del consumo de marihuana alguna vez en la vida, de 14,4% a 41,4% entre los años 2013 a 2016. El Reporte Mundial de consumo de drogas en 2014 refiere que la frecuencia de consumo de marihuana es de 12,4% en África, 12,1% en Norteamérica y 15,2% en Colombia (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014). Durante la gestación, en 2013 declararon fumar marihuana 1,57% de las mujeres, mientras que en 2016 el 10,85%. Este aumento fue estadísticamente significativo ($p<0,001$). El embarazo es uno de los momentos clave para la realización de cambios en el estilo de vida maternos. El momento vital en el cual la mujer se embaraza puede ser un factor determinante de las características del consumo de marihuana (De Genna, Cornelius, Goldschmidt y Day, 2015; Elder, 1975). Las intervenciones realizadas durante la gestación pueden tener un impacto positivo en la disminución del consumo de sustancias.

La droga con menor consumo en la población de estudio fue cocaína. Su consumo es importante por los efectos que tiene sobre la madre, el embarazo y el recién nacido. No se observa una variación significativa en la autodeclaración del consumo de esta sustancia.

El consumo de sustancias en el embarazo tiene implicancias no solo biológicas, sobre la madre y el feto, sino sociales y legales. No todos los países han decidido abordar

la problemática de la misma manera. En Gales, el proyecto de ley "Zoe's Law" pretendió otorgar personería jurídica a aquellos fetos mayores de 20 semanas lo que permitiría responsabilizar a las madres por actos negligentes y a los proveedores de salud a priorizar, en algunos casos el bienestar fetal en contra de los deseos de la madre. Otros países optan por la inclusión de la madre en un programa de tratamiento de adicciones (Hotham, Ali, White y Robinson, 2016). En España, la implementación progresiva de leyes antitabaco que establecían la prohibición de fumar en espacios públicos en dos fases, una parcial y una más restrictiva, se asoció a una reducción del riesgo de parto de pretérmino (4,5%) y de bajo peso al nacer (2,3%). Este beneficio para la salud fue especialmente evidente con la introducción de la prohibición más restrictiva (Simon et al., 2017). En Uruguay se implementó en 2008 la Ley 18.256 con este mismo fin.

Los cambios macroeconómicos que se observaron en Uruguay entre 2013 y 2016 han determinado cambios en el nivel de ingreso familiar en la población de estudio. El consumo de sustancias es más frecuente en las poblaciones con menor nivel de ingreso familiar. Estos cambios no explican el aumento de la autodeclaración de consumo observado para marihuana.

Existen algunas limitaciones en el estudio por utilizar la autodeclaración como método de identificación. La negación o subdeclaración de aquellas sustancias que son percibidas como potencialmente nocivas o sin aceptación social determina una cifra menor de reporte. No obstante, la aplicación de un mismo cuestionario en los dos períodos de tiempo, 2013 y 2016, nos permite observar cambios evolutivos en los hábitos de consumo. Otra limitante es la exclusión de recién nacidos menores de 35 semanas de edad gestacional que puede no considerar a aquellas mujeres que tuvieron un parto prematuro debido al uso excesivo de sustancias nocivas. La población participante del trabajo de investigación proviene de los sectores más vulnerables de la sociedad uruguaya, con un elevado nivel de indigencia, pobreza y embarazo no planificado. Por ello, estos resultados no pueden ser extrapolados a la población general o a otros contextos socioculturales. Por último, dado que las mismas personas que pasan los cuestionarios son miembros del equipo de investigación podría existir sesgo del entrevistador.

Conclusiones

Entre los años 2013 y 2016 se observó un aumento significativo en la autodeclaración del consumo de marihuana y alcohol antes y durante el embarazo. El consumo de cocaína y PBC se mantuvo estable en ese periodo. El consumo de tabaco disminuyó significativamente en mujeres embarazadas. El diseño de la investigación no permite determinar si este dato se relaciona con un aumento del consumo

o de su autodeclaración al percibirse un ambiente de mayor tolerancia social y legal.

Financiación

La financiación de este estudio fue proporcionada por el Espacio Interdisciplinario de la Universidad de la República y por el Fondo Sectorial Salud en la Primera Infancia de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII).

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Berrueta, M., Morello, P., Alemán, A., Tong, V. T., Johnson, C., Dietz, P. M., ... Althabe, F. (2016). Smoking Patterns and Receipt of Cessation Services Among Pregnant Women in Argentina and Uruguay. *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 1116-1125. doi:10.1093/ntr/ntv145.
- Conner, S. N., Carter, E. B., Tuuli, M. G., MacOnes, G. A. y Cahill, A. G. (2015). Maternal marijuana use and neonatal morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213, 422e1-422e4. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.050.
- Cooper, S., Orton, S., Leonardi-Bee, J., Brotherton, E., Vanderbloemen, L., Bowker, K., ... Coleman, T. (2017). Smoking and quit attempts during pregnancy and postpartum: a longitudinal UK cohort. *BMJ Open*, 7, e018746. doi:10.1136/bmjopen-2017-018746.
- De Genna, N. M., Cornelius, M. D., Goldschmidt, L. y Day, N. L. (2015). Maternal age and trajectories of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 156, 199-206. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.09.014.
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Franken, I. H. A., Jaddoe, V. W. V., Van der Lugt, A., Verhulst, F. C., ... White, T. (2016). Prenatal Cannabis and Tobacco Exposure in Relation to Brain Morphology: A Prospective Neuroimaging Study in Young Children. *Biological Psychiatry*, 79, 971-979. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.024.
- Elder, G. H. (1975). Age differentiation and the life course. *Annual Review of Sociology*, 1, 165-190.
- Emery, R. L., Gregory, M. P., Grace, J. L. y Levine, M. D. (2016). Prevalence and correlates of a lifetime cannabis use disorder among pregnant former tobacco smokers. *Addictive Behaviors*, 54, 52-58. doi:10.1016/j.addbeh.2015.12.008.
- García, J., Campistol, E., López-Vilchez, M. Á., Morcillo, M. J. y Mur, A. (2018). Análisis del maltrato prenatal en Cataluña entre los años 2011 y 2014. *Anales de Pediatría*, 88, 150-159. doi:10.1016/j.anpedi.2017.04.011.
- Goldschmidt, L., Richardson, G. A., Willford, J. y Day, N. L. (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 254-263. doi:10.1097/CHI.0b013e318160b3f0.
- Goldschmidt, L., Richardson, G. A., Larkby, C. y Day, N. L. (2016). Early marijuana initiation: The link between prenatal marijuana exposure, early childhood behavior, and negative adult roles. *Neurotoxicology and Teratology*, 58, 40-45. doi:10.1016/j.ntt.2016.05.011.
- Grant, K. S., Petroff, R., Isoherranen, N., Stella, N. y Burbacher, T. M. (2017). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology & Therapeutics*, 182, 133-151. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.014.
- Gunn, J. K. L., Rosales, C. B., Center, K. E., Nuñez, A., Gibson, S. J., Christ, C. y Ehiri, J. E. (2016). Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6, e009986. doi:10.1136/bmjopen-2015-009986.
- Guttmannova, K., Lee, C. M., Kilmer, J. R., Fleming, C. B., Rhew, I. C., Kosterman, R. y Larimer, M. E. (2016). Impacts of Changing Marijuana Policies on Alcohol Use in the United States. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 33-46. doi:10.1111/acer.12942.
- Hotham, E. D., Ali, R. L., White, J. M. y Robinson, J. S. (2016). Ethical considerations when researching with pregnant substance users and implications for practice. *Addictive Behaviors*, 60, 242-243. doi:10.1016/j.addbeh.2016.03.007.
- Junta Nacional de Drogas Presidencia de la República Uruguay. (2016). VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. Recuperado de https://www.gub.uy/jnd/sites/jnd/files/documentos/publicaciones/201609_VI_encuesta_hogares_OUD_ultima_rev.pdf.
- Ko, J. Y., Farr, S. L., Tong, V. T., Creanga, A. A. y Callaghan, W. M. (2015). Prevalence and patterns of marijuana use among pregnant and nonpregnant women of reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213, 201.e1-201.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.021.
- Ley N° 18.256. Protección del Derecho al Medio Ambiente Libre de Humo de Tabaco y su Consumo. Diario Oficial de la República Oriental del Uruguay, Montevideo, Uruguay, 10 de marzo de 2008.
- Ley N° 19.172. Regulación y Control del Cannabis. Diario Oficial de la República Oriental del Uruguay, Montevideo, Uruguay, 7 de enero de 2014.
- Moraes, M., Sosa, C., Umpiérrez, E. y González, G. (2014). Consumo de alcohol, cocaína y cafeína en el embarazo: efectos sobre el embarazo y el niño. Recuperado de <http://www.universidad.edu.uy/renderResource/index/resourceId/37211/siteId/12>.

- Myers, B., Koen, N., Donald, K. A., Nhapi, R. T., Workman, L., Barnett, W., ... Stein, D. J. (2017). Effect of hazardous alcohol use during pregnancy on growth outcomes at birth: Findings from a South African cohort study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42, 369-377. doi:10.1111/acer.13566.
- Simón, L., Pastor-Barriuso, R., Boldo, E., Fernández-Cuenca, R., Ortiz, C., Linares, C., ... Galán, I. (2017). Smoke-Free Legislation in Spain and Prematurity. *Pediatrics*, 139, e20162068. doi:10.1542/peds.2016-2068.
- Smith, L. M. y Santos, L. S. (2016). Prenatal exposure: The effects of prenatal cocaine and methamphetamine exposure on the developing child. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*, 108, 142-146. doi:10.1002/bdrc.21131.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). World Drug Report 2014. Recuperado de <https://www.unodc.org/>.
- Valentine, M., Bihm, D. C. J., Wolf, L., Hoyme, H. E., May, P. A., Buckley, D., ... Abdul-Rahman, O. A. (2017). Computer-Aided Recognition of Facial Attributes for Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 140, e20162028. doi:10.1542/peds.2016-2028.
- Warner, T. D., Roussos-Ross, D. y Behnke, M. (2014). It's Not Your Mother's Marijuana. *Clinics in Perinatology*, 41, 877-894. doi:10.1016/j.clp.2014.08.009.

Diferencias de género entre autocultivadores de cannabis en España

Gender differences among cannabis self-cultivators in Spain

BÁRBARA G. AMADO*, VÍCTOR J. VILLANUEVA**, ANTONIO VIDAL-INFER***, MANUEL ISORNA****.

* Unidad de Psicología Forense. Universidade de Santiago de Compostela. ** Universidad Internacional de Valencia.

*** Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

**** Facultad de Ciencias Educación. Universidad de Vigo. Ayuntamiento de Catoira.

Resumen

El incremento en el consumo de cannabis coincide con la proliferación del cultivo de cannabis a pequeña escala. Estos cultivos favorecen la disponibilidad de la sustancia e incrementan su consumo. Investigaciones previas han dejado entrever las características definitorias de poblaciones de cultivadores, pero se desconoce si su perfil difiere en función del género. El objeto del presente estudio fue analizar las diferencias de género en autocultivadores en relación con variables sociodemográficas, patrones de consumo y problemáticas de salud. Se diseñó un estudio observacional descriptivo, con una muestra de 219 cultivadores (157 hombres y 62 mujeres), con edades entre 18 y 34 años. Se analizaron problemas de consumo (CPQ), dependencia del cannabis (SDS), patrones de abuso (CAST), consumo de riesgo de alcohol (AUDIT), dependencia de la nicotina (FTND) y variables sociodemográficas (cuestionario *ad hoc*). Los resultados mostraron convergencia entre hombres y mujeres en los indicadores: inicio temprano y consumo diario de cannabis, problemáticas psicosociales derivadas del consumo, un número similar de casos de consumo problemático y dependencia del cannabis y tendencia al policonsumo. Contrariamente, los varones refirieron mayores problemas físicos, consumo intensivo de cannabis y de alcohol. A diferencia de los estudios en población general, donde el consumo de cannabis es mayor en hombres que en mujeres, las mujeres autocultivadoras presentan un perfil similar a los autocultivadores hombres. Este hecho sugiere la necesidad de investigar sobre los factores de riesgo específicos al género que pueden estar influyendo diferencialmente en el consumo intensivo y su relación con el autocultivo. Se discuten las implicaciones de los resultados en la planificación de estrategias preventivas y de tratamiento, desde una perspectiva de género.

Palabras clave: Autocultivo; Cannabis; Diferencias de género; Consumo problemático; Dependencia del cannabis.

Abstract

The increase in cannabis use coincides with the proliferation of small-scale cannabis cultivation. These crops facilitate substance availability and increased use. Some investigations have studied the characteristics of small-scale cultivators; however, it is not known whether their profiles differ by gender. The aim of the present study was to analyse differences among growers regarding sociodemographic variables, patterns of use and health problems from a gender perspective. A descriptive observational study was designed with a sample of 219 cultivators (157 men and 62 women), aged between 18 and 34. Problematic use of cannabis (CPQ), cannabis dependence (SDS), patterns of abuse (CAST), risky alcohol use (AUDIT), nicotine dependence (FTND) and sociodemographic variables (*ad hoc* questionnaire) were analysed. The results showed convergence between men and women in some indicators: early onset and daily cannabis use, psychosocial problems deriving from use, a similar number of problematic use and cannabis dependence cases, as well as a polydrug trend. Conversely, men reported greater physical problems and more intensive use of cannabis and alcohol. Women cannabis growers presented a similar profile to their male counterparts, whereas studies of the general population have shown cannabis use to be higher among men than women. This fact supports the relevance of researching specific risk factors related to gender, which can exert a differential influence on the intensity of use, and their relationship with small-scale cultivation. Implications of these results for planning preventive strategies and treatment are discussed from a gender perspective.

Key Words: Cultivation; Cannabis; Gender differences; Problematic use; Cannabis dependence.

Recibido: Marzo 2018; Aceptado: Noviembre 2018.

Enviar correspondencia a:

Dr. Manuel Isorna Folgar. Universidad de Vigo. Facultad Ciencias Educación Campus de Ourense. Campus As Lagoas. 32004 Ourense. E-mail: isorna.catoira@uvigo.es.

Se estima que el 1 % de los adultos europeos consumen cannabis a diario o casi a diario, es decir, que han consumido la droga 20 o más días al mes. El 60 % de estos tienen entre 15 y 34 años de edad y más de tres cuartas partes son hombres (Observatorio Europeo de las Drogas y de las Toxicomanías [OEDT], 2016). En el caso de España, el 31,5% de los individuos de 15 a 64 años la ha probado alguna vez en la vida (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA], 2016). La evolución del consumo permite observar cómo se ha incrementado el número de consumidores diarios de cannabis en los últimos años, triplicándose del año 1997 al 2005, manteniéndose desde entonces en torno al 2%. Además, la edad de inicio de las personas con entre 15 y 64 años de edad se ha estabilizado en los últimos años, con medias en torno a los 18,5 años (OEDA, 2016).

La alta prevalencia del consumo de cannabis ha coincidido con la situación de creciente normalización de la sustancia en nuestra sociedad. Esta normalización conlleva una baja percepción de riesgo asociado a su consumo (OEDA, 2016), y aunque los problemas de salud relacionados con el cannabis son claramente menores a los relacionados con otras sustancias ilegales, o mismamente la nicotina o el alcohol (Hall, 2017; Lachenmeier y Rehm, 2015), la alta prevalencia del consumo de esta droga puede tener implicaciones para la salud pública (Degenhardt et al., 2013). La disparidad de problemáticas de salud y la diferente magnitud de asociación, atiende a factores como el tipo de cannabis, su potencial e intensidad de consumo. El consumo de cannabis se ha asociado claramente con problemas neuropsicológicos (Meier et al., 2012), psicosis (Murray, Quigley, Quattrone, Englund y Di Forti, 2016), y aunque con menor respaldo empírico con trastornos afectivos (Marconi, Di Forti, Lewis, Murray y Vassos, 2016). Asimismo, el consumo regular de cannabis se asocia con dependencia, hallándose que aproximadamente entre uno y dos consumidores regulares de cada diez la desarrollarán, siendo mayor el riesgo si se han iniciado en la adolescencia (Murray et al., 2016). Por otra parte, también se observan problemas de índole orgánica, como respiratorios o cardiovasculares (Aldington et al., 2007; Hall y Degenhardt, 2009; Tashkin, 2015) e incluso una mayor probabilidad de morir antes de los 60 años (Manrique-García, Ponce de Leon, Dalman, Andréasson y Allebeck, 2016).

Varios estudios muestran también las diferencias de género en cuanto al consumo de cannabis, así las mujeres progresan más rápidamente desde el uso inicial hasta la dependencia (Schepis et al., 2011), presentan peores resultados en el tratamiento (Sherman, Baker y McRae-Clark, 2016), y experimentan una mayor gravedad en la sintomatología de la abstinencia (Herrmann, Weerts y Vandrey, 2015). Además, la evidencia sugiere que el sistema endocannabinoide, principal sistema neurobiológico implicado en los efectos reforzantes del THC, es sexualmente

dimórfico (Hart-Hargrove y Dow-Edwards, 2012) y podría explicar la variabilidad entre sexos (Davis y Fattore, 2015; Schliez, Budney, Lee y Vandrey, 2017).

En los últimos años ha emergido con fuerza una gran cantidad de autocultivadores. El autocultivo, entendido como el cultivo a pequeña escala y destinado al propio consumo, tiene una serie de ventajas para el consumidor, ya que facilita la disponibilidad de la sustancia, un abaratamiento del coste y, por ende, facilita la extensión del consumo (Isorna, Amado, Cajal y Seijo, 2016). Sin embargo, hay diferencias en la forma en que los países europeos clasifican oficialmente las plantaciones de cannabis (con fines penales), y en algunos casos no se aplican divisiones o criterios claros (Wouters, 2013); por ejemplo: una plantación “pequeña” puede tener 50-249 plantas en Bélgica, 20-99 en Alemania, 1-10 en Hungría o 1-50 en Polonia (EMCDDA, 2012, p.80). Potter (2010) distingue también entre cultivadores “sin fines de lucro” y “con fines de lucro”. El autor identificó, cultivadores de uso personal, cultivadores con fines terapéuticos (para su propio uso o el de los demás), y los productores activistas, como productores sin ánimo de lucro. En lo que respecta a los productores con fines de lucro, apunta a “oportunistas puntuales”, que comienzan cultivando para el consumo personal, pero que se sienten atraídos por el potencial lucro percibido; el “cultivador autónomo”, que esencialmente cultiva para el consumo y vende el excedente a amigos; y el “cultivador corporativo”, que ejecuta operaciones más grandes y quién también puede participar en otras actividades criminales.

Este mismo autor (Potter et al., 2015) muestra que las motivaciones principales que tienen los cultivadores a pequeña escala son, entre otras, el ahorro económico (cubrir costos del cultivo y les resulta más barato que comprarlo) y el control de la calidad del producto (creen que es más saludable), cultivo para el propio consumo, evitar el contacto con el circuito ilegal (por ejemplo, vendedores callejeros, delincuentes), proveerse de cannabis por razones médicas, además de otro tipo de consideraciones de tipo político o ideológico y teniendo una participación mínima en el tráfico de drogas u otras actividades delictivas.

Son varias las investigaciones que constatan que cuando se cultiva para uso en lugares recreativos, conseguir cannabis más potente (mayor concentración de THC) se ha convertido en una meta habitual (Knight et al., 2010; Mehmedic et al., 2010). Los cambios de las nuevas variedades de plantas se han centrado en el aumento de la concentración de 9-THC, mientras que otros cannabinoides como el CBD o el CBN se mantienen o disminuyen (Mehmedic et al., 2010). En las últimas dos décadas, la concentración media de THC ha pasado del 4% al 12%, mientras que la de CBD se redujo del 0,28% al 0,15% (ElSohly et al., 2016). Actualmente, el porcentaje medio de THC de los “porros” (consumo de derivados del cannabis, o bien mezclados con tabaco) que se consumen en España va desde el 0,7%, el

porcentaje más bajo observado, hasta un 40% (Asociación Bienestar y Desarrollo, 2014); según los resultados hallados por Casajuana et al. (2017) un “porro” tendría aproximadamente 7mg de THC. Este incremento en la potencia de la sustancia, relacionado con las nuevas formas de cultivo, favorece el desarrollo de un trastorno por consumo de cannabis y provoca mayores daños a la salud (Di Forti et al., 2014; Hall y Degenhardt, 2009), considerando que es el consumo regular o diario el que se asocia a la mayoría de los efectos perjudiciales (Fischer et al., 2017).

Se han establecido tipologías de cultivadores utilizando como criterios principales sus motivaciones, el tamaño de las plantaciones (Hough et al., 2003; Potter, 2008; Spapens, 2011; Weisheit, 1992; Wiecko y Thompson, 2014) y cómo organizan sus negocios (Álvarez, Gamella y Parra, 2016). Sin embargo, pese a que ya se han descrito en dos investigaciones previas el perfil de los autocultivadores (Álvarez et al., 2016; Isorna et al., 2016), éste es el primer trabajo que aporta una perspectiva de género al estudio del autocultivador de cannabis en España y, por tanto, contribuye a una mejor comprensión del fenómeno y de las características de los autocultivadores en el colectivo masculino y femenino.

El estudio del perfil diferencial de los autocultivadores, permitirá hacer una aproximación a las intervenciones y tratamientos adaptados a sus características y cuadros clínicos, en tanto que de la evaluación de necesidades de hombres y mujeres se esperan factores de riesgo y problemáticas distintas en función del género.

Método

Participantes

Participaron en el estudio 219 sujetos, 157 hombres (71,69%) y 62 mujeres (28,31%), que referían cultivar cannabis y, además, consumir la sustancia. Se seleccionaron aquellos participantes con edades comprendidas entre los 18 y 34 años, por ser la población de mayor prevalencia de consumo (OEDA, 2016). La edad media fue de 25,50 años ($DE = 3,58$).

Procedimiento y diseño

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo, realizado entre junio de 2012 y febrero de 2014. Para la selección de los participantes se procedió con una técnica de muestreo no probabilístico intencional a través de la que se establecieron los primeros contactos con informadores clave que cultivaban cannabis para el propio consumo. El criterio de clasificación establecido para identificar a las personas cultivadoras a pequeña escala fue el auto-etiquetaje. La muestra de partida se obtuvo en tiendas Grow Shop de distintas ciudades y consistió en 37 informadores clave. Posteriormente y, a partir de un sistema de bola de nieve, no discriminatorio exponencial, cada informador proporcionaba contacto con otros consumidores de cannabis.

Para la participación en este estudio se respetaron los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (2013) y de la Ley de Protección de Datos 15/1999: voluntariedad de las personas participantes, proporcionando consentimiento libre e informado para la utilización de sus datos con fines de investigación, si bien se les advirtió que podrían poner fin a su participación en el estudio en cualquier momento. Asimismo, los datos fueron tratados confidencialmente respetando la intimidad de los sujetos.

Instrumentos de medida

Con el fin de obtener datos relativos a las características sociodemográficas y a los hábitos de consumo de cannabis así como de otras sustancias (legales e ilegales), se han aplicado las siguientes pruebas.

Se elaboró un cuestionario sociodemográfico *ad hoc* con las siguientes variables de estudio: sexo, edad, nivel de estudios, residencia habitual (solo/a o en vivienda compartida ya sea con familiares o amistades), y ocupación actual (ver Tabla 1). Asimismo, se incluyeron ítems sobre los hábitos de cultivo (i.e, dónde adquieren las semillas para el cultivo y el gasto que hacen para el mismo) y de consumo de cannabis y otras sustancias (frecuencia de consumo de cannabis en los últimos treinta días, consumo de cocaína o drogas sintéticas en algún momento de su vida, qué drogas consumen al salir de noche (la combinación de cannabis y otras drogas legales o cannabis junto a otras drogas ilegales), si han vendido drogas ilegales (cannabis) y cuál fue el motivo principal para la venta (ganar dinero y/o consumir gratis).

Cannabis Problems Questionnaire (CPQ) (Copeland, Gilmour, Gates y Swift, 2005). El cuestionario creado para evaluar problemas relacionados con el consumo habitual de cannabis en población adulta consta de 22 ítems de respuesta dicotómica (sí vs. no). Fue traducido al castellano por los investigadores y sometido a un procedimiento de back-translation. La medida se compone de tres factores (Copeland et al., 2005): consecuencias físicas ($\alpha = ,70$), psicológicas ($\alpha = ,62$) y sociales ($\alpha = ,54$) del consumo de cannabis. Con los participantes en el estudio se obtuvo una α de ,83.

Cannabis Abuse Screening Test (CAST) (Legleye, Karila, Beck y Reynaud, 2007). Se trata de una escala de 6 ítems cuyo fin es la detección del consumo problemático de cannabis o patrones de abuso mediante la identificación de problemas derivados del consumo en los últimos doce meses. Los ítems se contestan en una escala de 5 puntos (0 = *Nunca*, 1 = *Raramente*, 2 = *De vez en cuando*, 3 = *Bastante a menudo* y 4 = *Muy a menudo*). La escala mostró una ($\alpha = ,70$) con los participantes en el estudio.

Se tomó la adaptación castellana de la *Severity of Dependence Scale* (SDS) (Gossop et al., 1995) de González-Saiz, de las Cuevas, Barrio y Domingo-Salvany (2008). Esta escala evalúa las consecuencias psicológicas de la dependencia de

cannabis. Se compone de 5 ítems con una escala de respuesta tipo Likert, donde los ítems 1 a 4 presentan las opciones de respuesta: 0 = *Nunca/casi nunca*, 1 = *Algunas veces*, 2 = *A menudo*, 3 = *Siempre/casi siempre*, mientras que el ítem 5: 0 = *Nada difícil*, 1 = *Bastante difícil*, 2 = *Muy difícil*, 3 = *Imposible*. Proporciona una puntuación global de dependencia con un rango que oscila entre 0 (sin dependencia alguna) a 15 (máximo nivel de dependencia). La fiabilidad obtenida a partir de los datos de nuestra muestra fue de $\alpha = ,72$.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente y Grant, 1993). Para el presente estudio se tomó a adaptación española del cuestionario, de Rubio, Bermejo, Caballero y Santo-Domingo (1998). Este instrumento clasifica a los sujetos con un patrón de consumo perjudicial o de riesgo de alcohol. Se compone de 10 ítems relativos al consumo reciente, síntomas derivados de la dependencia y problemas relacionados con la ingesta de alcohol. La escala de respuesta de tipo Likert consta de 3 o 5 alternativas. La fiabilidad del cuestionario obtenida con los participantes en el estudio fue de $\alpha = ,80$.

Se aplicó el cuestionario *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND) (Heatherton, Kozlowski, Frecker y Fagerström, 1991) para la obtención de una medida de la dependencia de la nicotina. Consta de 6 ítems (2 ítems: respuesta tipo Likert con 4 alternativas de respuesta; 4 ítems: escala dicotómica de respuesta). Una puntuación de 6 o más (*cut-off*) es indicativa para dependencia física alta de la nicotina. A nivel de clasificación, una puntuación entre 0 y 4 clasifica la dependencia como de nivel bajo; de 5 moderado, y ≥ 6 alto. Con los participantes en este estudio se obtuvo una α de ,58.

Los cuestionarios y escalas fueron administrados por investigadores previamente entrenados, ciegos a los objetivos del estudio. Las sesiones de aplicación fueron individuales y en condiciones de no-abstinencia de los participantes. El tiempo de administración osciló entre los 15 y los 30 minutos.

Análisis de datos

Debido a que el tamaño de la muestra varía de unos contrastes estadísticos a otros, se sometió el diseño del presente estudio a un análisis a posteriori de la potencia. Encontramos que para la comparación de medias con la prueba *t* para muestras independientes, la probabilidad de detección ($1 - \beta$) de diferencias significativas ($\alpha < ,05$) y para un tamaño del efecto medio ($d = ,50$), oscilaba entre el 80% y el 91%; para la comparación de la media de la población con un valor de prueba dado del 100%; para los resultados de las pruebas de ji cuadrado entre el 97% y el 99%; y para el MANOVA del 100%. Por tanto, el diseño desarrollado se muestra sensible a la detección de diferencias significativas.

Para el contraste de medias entre dos grupos (varones vs. mujeres) se procedió con la prueba *t* de Student para

muestras independientes. Igualmente, se utilizó el estadístico *t* de Student para una muestra cuando se procedió con la comparación de una media con un valor de prueba dado. Los valores resultantes fueron transformados a tamaño del efecto *d* de Cohen (1988) e interpretados de acuerdo a los puntos de corte establecidos convencionalmente. La asociación entre variables categóricas se abordó mediante tablas de contingencia (ji cuadrado), obteniéndose un tamaño del efecto phi para tablas 2x2 que posteriormente fue convertido a *d* de Cohen. Para tablas distintas a 2x2, se calculó la phi de Cramer. La diferencia de medias para variables correlacionadas estadísticamente se llevó a cabo a partir de un MANOVA, siendo la η^2 el tamaño del efecto reportado en este caso.

Si bien los estudios de comparación de medias son muy útiles en la investigación científica, los resultados alcanzados en los mismos presentan dificultades para ser generalizados a la práctica profesional ($N = 1$). Por ello, se recomienda el uso combinado de ambos tipos de análisis (American Psychiatric Association [APA], 2014; Arce, Fariña, Carballal y Novo, 2006; Palmer, Borrás, Pérez-Pareja, Sesé y Vilariño, 2013).

Resultados

Sociodemográficos

De acuerdo a los datos sociodemográficos presentados en la Tabla 1, varones y mujeres se hallaban equiparados en edad, $t(217) = -1,304$, $p = ,134$, $d = -0,20$. El nivel de estudios alcanzado fue significativamente distinto en ambos grupos, $\chi^2(3, N = 218) = 23,932$, $p < ,001$, ϕ' de Cramer =

Tabla 1. Características Sociodemográficas de la Población de Cultivadores.

Sociodemográficos	Varones (<i>n</i> = 157)	Mujeres (<i>n</i> = 62)
Edad	<i>M</i> = 25,30 (3,58)	<i>M</i> = 26,00 (3,59)
Nivel de estudios alcanzados		
Educación básica	38,2%	19,7%
Graduado escolar	17,8%	8,2%
Estudios medios	24,2%	19,7%
Estudios universitarios	19,7%	52,5%
Ocupación actual		
Estudiante	35,9%	39,6%
Activo/a	35,9%	41,5%
Inactivo/a	28,2%	18,9%
Residencia habitual		
Piso compartido	84,3%	91,8%
Solo/a, independizado/a	15,7%	8,2%

Tabla 2. *Motivaciones para la venta de cannabis según el género.*

	Varones	Mujeres
Consumo gratis	18,9%	16,7%
Ganar Dinero	36,2%	58,3%
Consumo gratis y ganar dinero	40,2%	22,2%
Otros	4,7%	2,8%

,331. Concretamente, las mujeres informaron tener estudios universitarios en mayor medida que los varones, tanto en contraste con estudios básicos, $\chi^2(1, N = 135) = 16,292, p < ,001, \phi = ,31$, con el graduado escolar, $\chi^2(1, N = 96) = 10,158, p = ,001, \phi = ,32$; como con estudios medios, $\chi^2(1, N = 113) = 7,328, p = ,007, \phi = ,25$.

Sin embargo, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en función de su ocupación (i.e., estudiante, activo, inactivo), $\chi^2(2, N = 184) = 1,761, p = ,415, \phi = ,09$; como tampoco con quien residen, $\chi^2(1, N = 214) = 1,498, p = ,221, \phi = ,08$.

Cultivo de cannabis

Los resultados mostraron que tanto hombres ($M = 32,99$) como mujeres ($M = 27,43$) hacen un gasto medio similar al mes, $t(197) = 0,832, p = ,406, d = 0,13$, en productos para el cultivo y acuden para ello, casi exclusivamente, a tiendas *Grow Shop* (,657).

Las mujeres refieren haber vendido cannabis en una proporción significativamente menor (,581) que los hombres (,813), $\chi^2(1, N = 217) = 11,428, p = ,001$, y con un tamaño del efecto moderado. $d = 0,47$. No obstante, el género de los participantes no ha mediado diferencias $\chi^2(3, N = 163) = 6,204, p = ,102, \phi'$ de Cramer = ,194, en la motivación principal para la venta del producto (i.e., consumir gratis, ganar dinero, consumir gratis y ganar dinero, otros). Concretamente, los hombres venden, mayoritariamente, para ganar dinero y consumir gratis (,402), mientras más de la mitad de las mujeres refieren hacerlo para ganar dinero (,583) exclusivamente (ver Tabla 2).

Patrones de consumo

La edad de inicio en el consumo de cannabis fue similar en hombres y mujeres, 15,05 y 15,39 respectivamente, $t(214) = -1,251, p = ,212, d = -0,19$.

Aproximadamente la mitad de los participantes (55,5%) consumían cannabis a diario o casi diario, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre mujeres (51,6%) y hombres (57,1%) en dicho consumo, $\chi^2(1, N = 218) = 0,334, p = ,563, d = 0,08$. Asimismo, el 56,2% eran usuarios de larga duración, es decir, llevaban 10 años o más consumiendo cannabis, característica independiente del género, $\chi^2(1, N = 216) = 0,003, p = ,953, d = 0,01$.

Tabla 3. *Resultados univariados de las diferencias de género en problemáticas derivadas del consumo (CPQ).*

Factores	F	p	η^2_p	M_v	M_m	1- β
Físico	5,878	,016	,027	4,29	3,34	,675
Psicológico	0,008	,927	,000	2,43	2,46	,051
Social	1,596	,208	,008	1,74	2,03	,242

Nota. M_v = Media varones, M_m = Media mujeres. $gl = (1, 209)$.

Si bien la muestra general de cultivadores informó de un patrón de consumo de cannabis problemático, $t(210) = 7,566, p = ,001, d = 0,52$, los varones mostraron un patrón de abuso del cannabis significativamente mayor ($M = 9,97$), medido a partir de la escala CAST, que las mujeres ($M = 8,00$), $t(209) = 2,806, p = ,005, d = 0,43$. Por su parte, el estudio de casos (valor de prueba = 7) reveló un número similar de sujetos en ambos grupos con un consumo problemático de cannabis, $\chi^2(1, N = 211) = 1,661, p = ,197$, y con un tamaño del efecto pequeño, $d = 0,18$.

La población bajo estudio mostró tener dependencia psicológica del cannabis (SDS, valor de prueba = 3), $t(203) = 5,722, p < ,001, d = 0,40$. Asimismo, los niveles de dependencia informados fueron similares en ambos grupos, $t(202) = 0,679, p = ,498, d = 0,10$, al igual que el número de casos identificados, $\chi^2(1, N = 204) = 0,605, p = ,437, d = 0,10$.

Los resultados multivariantes (ver Tabla 2) indicaron que, varones y mujeres tienen problemáticas derivadas del consumo significativamente distintas (CPQ), $F(3, 207) = 149,828, p < ,001$. Concretamente, los hombres refirieron sufrir más consecuencias a nivel físico que las mujeres, $F(1, 209) = 5,878, p = ,016, \eta^2 = ,027, 1-\beta = ,675$, no hallándose diferencias entre ambos grupos en las áreas social y psicológica (ver tabla 3).

Respecto al consumo de otras sustancias (i.e., cocaína o éxtasis, alcohol y tabaco), el 61,6% de la muestra refiere haber consumido cocaína alguna vez en su vida (consumo experimental), no hallándose diferencias en el consumo entre ambos grupos, $\chi^2(1, N = 214) = 1,561, p = ,212, d = 0,16$. En concreto, los hábitos de consumo de cocaína en el último año (no ha consumido vs. consumo ocasional vs. consumo habitual) son independientes del género, $\chi^2(2, N = 134) = 4,365, p = ,113, \phi'$ de Cramer = ,184.

El nivel de consumo de tabaco fue similar en mujeres ($M = 2,90$) y hombres ($M = 3,27$), $t(161) = 1,003, p = ,317, d = 0,18$. Por su parte, la población de cultivadores de cannabis no informa de dependencia de la nicotina ($M = 3,18$, valor de prueba = 6), $t(162) = -17,460, p < ,001$, y con un tamaño del efecto grande, $d = -1,37$. El estudio de casos no reveló una relación significativa, $\chi^2(1, N = 163) = ,025, p = ,874, d = 0,00$ entre la dependencia al tabaco y el género de los participantes, situándose la mayoría de hombres y mujeres (85,8% y 88,4%, respectivamente), por debajo del umbral de la dependencia medido con el cuestionario FTND.

La muestra de cultivadoras y cultivadores presenta un consumo de riesgo de alcohol ($M = 10,07$, valor de prueba = 8), $t(197) = 4,580$, $p < ,001$, $d = 0,32$. Además, el estudio de casos mostró similares cifras de hombres (65%) y mujeres (56,4%) con un consumo de riesgo, $\chi^2(1, N = 198) = ,933$, $p = ,334$, $d = 0,14$. Por su parte, el contraste de medias mostró que los hombres ($M = 10,93$) informan significativamente de un mayor consumo de alcohol, $t(147,353) = 3,737$, $p < ,001$, que las mujeres ($M = 7,84$), y con un tamaño del efecto moderado $d = 0,59$. Adicionalmente, los varones refirieron un consumo intensivo de alcohol o *binge drinking* (entendido como la ingesta de al menos 5 UBS en un lapso de tiempo de 2 horas) significativamente superior, $t(167,604) = 3,579$, $p < ,001$, al de las mujeres (4 o más UBS en 2 horas), y con un tamaño del efecto moderado, $d = 0,57$.

Atendiendo a la edad media de inicio de consumo de drogas, legales e ilegales, los resultados indican: a) hombres y mujeres se inician por igual (13,97 vs. 14,14 años, respectivamente) en el consumo de tabaco, $t(207) = -,483$, $p = ,630$, $d = -0,08$, b) así como en el uso de otras drogas ilegales (17,49 los varones y 17,82 las mujeres), $t(133) = -,853$, $p = ,395$, $d = -0,17$, tales como la cocaína o el éxtasis, c) sin embargo, los varones se inician antes en el consumo de alcohol de forma significativa, $t(212) = -2,09$, $p = ,037$, $d = -0,32$, (14,05 varones y 14,64 mujeres).

Respecto a los patrones de policonsumo en contextos recreativos, más de la mitad de la población de cultivadores (,724), consume cannabis en combinación, mayoritariamente, con otras drogas legales (i.e., tabaco y alcohol), no existiendo diferencias $\chi^2(1, N = 185) = 0,561$, $p = ,454$, $d = 0,10$, mediadas por cuestión de género (,706 en el caso de los varones y ,776 para las mujeres).

Discusión

Los resultados hallados en el presente estudio muestran que los hombres que cultivan refieren tener estudios básicos en mayor medida que las mujeres, mientras que más de la mitad de las mujeres cuentan con estudios universitarios. Este hecho puede estar relacionado con la ratio de hombres y mujeres que componen nuestro estudio, además del procedimiento intencional y no aleatorio de selección de la muestra, que puede haber generado un sesgo a través de las redes de contactos. Asimismo, otra explicación plausible es que, según datos del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (2017), las mujeres presentan mayores tasas de matriculación y finalización de estudios de nivel superior en España. Si bien la edad de inicio de consumo de cannabis se enmarca en el período de la enseñanza secundaria obligatoria, y apenas difiere entre hombres y mujeres (OEDA, 2016), los primeros refieren una trayectoria más marcada en el consumo frecuente, lo cual puede suponer un mayor impacto negativo sobre sus trayectorias formativas, relacionándose con mayor fracaso

escolar. En todo caso, son necesarios más estudios de carácter longitudinal que aclaren la relación entre consumo de cannabis y nivel educativo alcanzado, ya que el fracaso escolar y el consumo de esta sustancia presentan factores de riesgo comunes (Lynskey y Hall, 2000) que pueden determinar la direccionalidad y curso de esta relación.

Contrariamente a lo esperado, ambos grupos referían, mayoritariamente, compartir su vivienda habitual (con familiares, amistades o con su pareja). Lo que tradicionalmente se podría considerar una medida de contención (Becoña et al., 2013) y, por tanto, de inhibición del consumo, parece no tener efecto. Este fenómeno podría explicarse por la laxitud y normalización, no solo del consumo, sino también del cultivo de cannabis a pequeña escala entre la población.

La mayoría de los participantes estaban activos laboralmente o referían ser estudiantes en el momento de la realización del estudio. Este perfil profesional de los cultivadores, independientemente de su género, advierte por un lado, que la práctica del autocultivo es una actividad complementaria a otra profesión u ocupación y, por otro, refuerza la idea de que se trata de un colectivo socialmente adaptado y no desviado (Potter et al., 2015).

Si bien los varones han mostrado haber vendido cannabis en mayor proporción que las mujeres, no se registran diferencias inter-género significativas en los motivos para su venta. Ahora bien, en el caso de las mujeres, el cultivo de cannabis como forma de ganar dinero y, por tanto, de tener una fuente secundaria de ingresos (la mayoría estaban laboralmente activas) parece tener mayor relevancia que para los hombres. Mientras que la motivación de estos es ganar dinero y consumir gratis, en un mismo orden de importancia. Así, la venta de la sustancia no solamente les reporta beneficios económicos, sino que además les ayuda a cubrir el coste del cultivo (Potter et al., 2015) y una parte o la totalidad del consumo.

La compra de productos para el cultivo la realizan casi en exclusiva en Grow Shops, lo que confirma el papel fundamental que desempeñan estas tiendas especializadas en la expansión de la cultura cannábica (Isorna, 2013), realizando un gasto similar hombres y mujeres. Se estima que los consumidores españoles invierten alrededor de 55 euros al mes en la compra de cannabis (Álvarez, Gamella y Parra, 2017), el doble de lo que los participantes del estudio refieren gastar de promedio en el cultivo, pudiendo variar la cifra dependiendo del perfil del cultivador. A partir de la modalidad de compra de productos para el cultivo (a través de Grow Shop) y del gasto medio (27,43€) de la muestra del presente estudio, atendiendo a la clasificación de Potter (2010), a priori se descartaría un perfil de "cultivador cooperativo", apuntando a cultivadores con fines de lucro, "oportunistas puntuales" y/o "cultivadores autónomos". Por otra parte, estos datos sugieren el interés de investigar en mayor profundidad si el perfil de "oportunistas

puntuales” es más representativo en mujeres, mientras que el de “cultivadores autónomos” lo es en hombres.

Los datos aportados en nuestro estudio señalan un patrón de abuso del cannabis significativamente superior en los varones, entendido este como una ingesta de la sustancia más intensiva, de acuerdo a lo que señalan las encuestas de prevalencia con población general (OEDA, 2016). No obstante, el punto de corte que se ha tomado con la muestra de estudio para determinar el abuso, es más conservador que el usado en la encuesta EDADES ($CAST \geq 4$), pudiendo ser todavía mayor el porcentaje de consumidores de cannabis de alto riesgo en la muestra de cultivadores del presente estudio. Este hallazgo es especialmente relevante, ya que hay estudios que señalan que entre uno y dos consumidores regulares desarrollarán dependencia a esta sustancia, siendo mayor el riesgo si se han iniciado en la adolescencia (Murray et al., 2016). Asimismo, los estudios de prevalencia señalan que los hombres presentan una trayectoria más marcada en el consumo frecuente durante la adolescencia, lo que incrementa su riesgo respecto a las mujeres. Por tanto, esto puede considerarse un factor de riesgo que actúa de manera discriminante en función del género.

Si bien las oportunidades de consumir parecen ser mayores para los varones, una vez que se dan las condiciones para un mayor acceso a la sustancia a consecuencia del cultivo, apenas hay diferencias entre ambos sexos (Van Etten y Anthony, 2001). Sin embargo, en la última década los estudios de prevalencia muestran cómo a edades tempranas las chicas tienen tasas de consumo de cannabis muy similares a las de los chicos. En la encuesta ESTUDES 2014 (OEDA, 2016), en la franja de 14 años, el 10,5% de las chicas habían consumido cannabis en los últimos 12 meses frente al 11,5% de los chicos. Como indican Murray et al. (2016), entre aquellos adolescentes que se inician a edades tempranas en el consumo de cannabis aumenta el riesgo de desarrollar consumos problemáticos, indistintamente del género. Sin embargo, también hay que considerar factores sociales que afectan de manera diferencial según el género, como el mayor estigma y reprobación del consumo en el caso de las mujeres (Romo-Avilés, 2011), la mayor aceptabilidad de su consumo en hombres, que puede actuar como factor moderador del consumo en las primeras, y como factor de riesgo en ellos; o la rápida progresión de las mujeres desde el uso inicial a la dependencia (Schepis et al., 2011).

Además, hombres y mujeres cultivadores refieren fumar cannabis todos o casi todos los días lo que redundaría, a nivel clínico y, para ambos grupos, en un mayor riesgo de consumo problemático y de ser clasificados como dependientes del cannabis. De facto, Álvarez et al. (2017) señalan que una mayor frecuencia e intensidad puede generar una mayor incidencia y prevalencia de los problemas derivados del consumo. Sin embargo, diversos estudios e investigaciones que aportan datos epidemiológicos (APA, 2014; Becker y

Hu, 2008), apuntan a mayores ratios de diagnóstico de un trastorno por consumo de cannabis en varones, siendo entre dos y tres veces más prevalente en el género masculino, contrariamente a los resultados obtenidos con la muestra de este estudio.

Por otro lado, el nivel de consumo de las distintas drogas entre las mujeres mantiene una relación proporcional inversa a los riesgos y el nivel de transgresión que conlleva (Fattore y Fratta, 2010). No obstante, los espacios seguros para el consumo en los que se enmarca el cultivo a pequeña escala, contribuyen a incrementar la prevalencia del uso de la sustancia en el colectivo femenino. En todo caso, se precisan estudios longitudinales de crecimiento del consumo de cannabis que atiendan al género y al autocultivo que aporten evidencia sobre los procesos de interacción que puedan tener ambos según el género.

Atendiendo a las problemáticas relacionadas con el consumo de cannabis, en el presente estudio no se han observado diferencias entre hombres y mujeres en relación con la prevalencia de consumo problemático ni dependencia psicológica al cannabis. Como decíamos, la diferencia de oportunidades de acceso al producto se encuentra a mayor alcance en los varones (Van Etten y Anthony, 2001), pero la dificultad inicial de las mujeres al acceso parece disiparse con el autocultivo, facilitando la frecuencia e intensidad del uso del cannabis y, por ende, una mayor probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de cannabis en ambos géneros. Asimismo, otros factores de riesgo, más allá de la disponibilidad de la sustancia con el autocultivo, podrían explicar la equiparación de géneros en la frecuencia de uso del cannabis y el cuadro clínico de abuso.

Por otra parte, los varones refieren más problemáticas físicas derivadas del consumo (e.g., una salud física peor de lo habitual, pérdidas de conocimiento o desmayos, dolores de pecho después de fumar), en contraposición a las mujeres. Este hecho podría ser explicado por el uso intensivo de cannabis diferencial de los participantes del estudio, donde los hombres muestran un patrón de abuso significativamente mayor. Otro hallazgo a destacar es que en la muestra de hombres cultivadores el consumo de alcohol es significativamente mayor respecto a las mujeres, así como una edad de inicio más temprana en el consumo de esta sustancia. En este sentido, estudios como el de Peters, Budney y Carroll (2012) señalan que un patrón de policonsumo cannabis-alcohol de larga duración, más frecuente e intenso y de inicio temprano, se ha relacionado con la presencia de mayor malestar físico.

Atendiendo a otras problemáticas psicosociales (e.g., fumar más estando en soledad, pasar más tiempo con amigos que también consumen, preocupación por sentimientos de aislamiento o desapego, falta de motivación, sentirse deprimido), no se han observado diferencias de género. Este hallazgo podría verse como un fallo en el mecanismo riesgo-protección de los factores de protección personales

y comunitarios más presentes en mujeres (Martínez y Robles, 2001).

Las edades de inicio de consumo de cannabis y tabaco, así como del uso experimental de la cocaína fueron muy similares entre hombres y mujeres. Comparativamente, la muestra de cultivadores refirieron iniciarse en el uso de las distintas sustancias a edades más tempranas que la población general (OEDA, 2016).

En lo que a consumo de tabaco se refiere, la población de cultivadores se inicia con anterioridad al uso de cannabis. No obstante, los participantes del estudio no han mostrado niveles de dependencia a la nicotina, contrariamente a lo esperado debido a las altas tasas de comorbilidad (53%) entre los trastornos por dependencia al cannabis y al tabaco, especialmente cuando se inician en el consumo a edades tempranas (APA, 2014). Esto concuerda con las teorías en las que se entiende al consumo de tabaco como una *Gateway drug* o 'droga de entrada' que facilita el consumo de otras drogas ilícitas como es el caso del cannabis (Fergusson, Boden y Horwood, 2008; Kandel, Yamaguchi y Klein, 2006) y que, además, media la progresión del consumo de cannabis a la dependencia de la sustancia (Hindocha et al., 2015).

Por otro lado, la tendencia al policonsumo no es una práctica restringida a varones o mujeres en esta muestra. De facto, ambos grupos refieren consumir cannabis simultáneamente con otras drogas legales en contextos recreativos y, al mismo tiempo, presentan tasas similares de consumo experimental de otras drogas ilegales (i.e., cocaína o éxtasis). Estos datos sugieren la equiparación de las ratios hombre-mujer en el consumo experimental y reciente de cualquier sustancia adictiva, destacando el mayor acceso a drogas ilegales y el aumento progresivo del consumo de drogas legales entre las mujeres (Fattore, Melis, Fadda y Fratta, 2014; Romo-Avilés, 2011), lo que podría apuntar a un fallo de las barreras de contención o factores protectores que tradicionalmente se asociaban a los roles femeninos, tal y como vienen mostrando las tendencias de los últimos años (OEDT, 2016).

De lo anterior se extrae la existencia de un proceso de feminización del uso de drogas (Romo-Avilés, 2011; Velasco, Vilariño, Amado y Fariña, 2014) al equipararse las ratios hombre-mujer de uso tanto de drogas legales como ilegales en la población de cultivadores, que puede explicarse, en parte, por la normalización y legitimación de las mismas, así como por la mayor disponibilidad de la sustancia. Aún es más, la visibilización de la incorporación de la mujer al autocultivo de cannabis a pequeña escala con intención de distribución o venta, puede entenderse sobre la base de una actitud favorable hacia las drogas y un menor estigma por el hecho de realizar una práctica considerada antisocial o desviada, tradicionalmente masculinizada (Romo-Avilés, 2011), como es el cultivo de cannabis (López y Rodríguez-Arias, 2012). La venta del producto era considerada una actividad

principalmente masculina, relegando a la mujer a un papel meramente asistencial (Dahl y Sandberg, 2015).

Algunos de los hallazgos del presente estudio son importantes de cara a su consideración en la comprensión del fenómeno de consumo y autocultivo de cannabis, así como para su abordaje desde una perspectiva de género.

Dado que en la muestra de cultivadores del presente estudio se observa una edad de inicio en el consumo de cannabis similar, y sin embargo el patrón de abuso es mayor en hombres, queda por explorar los factores que precipitan el inicio del consumo y favorecen el mantenimiento del uso de drogas, así como el patrón de uso intensivo y las problemáticas asociadas a dicho patrón (e.g., la disponibilidad de drogas, las oportunidades para consumir, procesos de socialización, la percepción de riesgo), de manera diferencial en función del género.

Asimismo, el patrón de consumo intensivo observado en los participantes del presente estudio, imbricado en el contexto actual de debate y cambio en materia de políticas de regulación del uso de cannabis en determinados países, sugiere la necesidad de valorar políticas de reducción del daño que consideren la limitación y control de la concentración de THC permitida en plantas para cultivo, tanto a pequeña como a gran escala. Disponemos de evidencia que señala que el consumo regular de esta sustancia (Murray et al., 2016) con elevadas concentraciones de THC (Englund, Freeman, Murray y MacGuire, 2017) incrementa la probabilidad de desarrollar dependencia, y es el consumo regular o diario el que se asocia a la mayoría de los efectos perjudiciales (Fischer et al., 2017). A partir del perfil observado en autocultivadores, parece ser conveniente aplicar medidas de prevención indicadas encaminadas a minimizar, al menos, las concentraciones de THC, y en consecuencia el riesgo de dependencia y problemas asociados.

A pesar del perfil similar entre mujeres y hombres autocultivadores del presente estudio, las estrategias preventivas y el tratamiento diferencial de las drogodependencias en función del género son prácticamente inexistentes, teniendo en cuenta que son ellas quienes acceden antes al sistema de salud aunque manifiestan mayores dificultades para el acceso y mantenimiento en los programas de tratamiento (Tomás et al., 2007). Así, las intervenciones han de estar diseñadas desde una perspectiva de género, teniendo en cuenta las diferentes variables mediadoras (véase Borrel y Artazcoz, 2008) con el fin de asegurar un mejor ajuste y adherencia a las intervenciones.

Finalmente, y teniendo en cuenta el claro sesgo de la investigación en materia de drogodependencias desde una óptica masculinizada, es necesario ahondar en las nuevas formas de consumo y la práctica del autocultivo dentro del colectivo femenino, sus motivaciones para dicho consumo, determinar los factores que impulsan la práctica del cultivo y los roles que actualmente asumen en el proceso.

Por último, hay que tener en cuenta las limitaciones del diseño planteado en este estudio que afectan a la generalización de los resultados. En primer lugar, al tratarse de un diseño de corte transversal, no se han podido establecer relaciones de causalidad entre las variables independientes y las dependientes, concluyendo en términos de asociación entre las mismas. En segundo lugar, los resultados se basan en autoinformes de los propios cultivadores con el consabido sesgo de respuesta (e.g., disimulación). En tercer lugar, se trata de una muestra de personas adultas y que practican el autocultivo, pudiendo no ser generalizables los resultados a poblaciones de menores ni a aquellos que no cultiven cannabis. Finalmente, las clasificaciones y diagnósticos se fundamentan en instrumentación psicométrica, esto es, lo que aquí se concluye son impresiones diagnósticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Aldington, S., Williams, M., Nowitz, M., Weatherall, M., Pritchard, A., McNaughton, A., ... Beasley, R. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*, *62*, 1058-1063. doi:10.1136/thx.2006.077081.
- Álvarez, A., Gamella, J. F. y Parra, I. (2016). Cannabis cultivation in Spain: A profile of plantations, growers and production systems. *International Journal of Drug Policy*, *37*, 70-81. doi:10.1016/j.drugpo.2016.08.003.
- Álvarez, A., Gamella, J. F. y Parra, I. (2017). La legalización de los derivados del cannabis en España: Hipótesis sobre un potencial mercado emergente. *Adicciones*, *29*, 195-206. doi:10.20882/adicciones.807.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*. Madrid: Panamericana.
- Arce, R., Fariña, F., Carballal, A. y Novo, M. (2006). Evaluación del daño moral en accidentes de tráfico: Desarrollo y validación de un protocolo para la detección de la simulación. *Psicothema*, *18*, 278-283.
- Asociación Bienestar y Desarrollo. (2014). *Informe resultados de análisis de Marihuana 2014*. Recuperado de <https://energycontrol.org/energycontrol.org/noticias/559-informe-cannabinoides-en-marihuana-analizada-por-energy-control-en-el-2014.html>.
- Asociación Médica Mundial. (2013, Octubre). *Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. 64a. Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Recuperado de <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>.
- Becker, J. B. y Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*, 36-47. doi:10.1016/j.yfrne.2007.07.003.
- Becoña, E., Martínez, U., Calafat, A., Fernández-Hermida, J. R., Juan, M., Sumnall, H., ... Gabrhelík, R. (2013). Parental permissiveness, control, and affect and drug use among adolescents. *Psicothema*, *25*, 292-298. doi:10.7334/psicothema2012.294.
- Borrel, C. y Artazcoz, L. (2008). Las desigualdades de género en salud: Retos para el futuro. *Revista Española de Salud Pública*, *82*, 245-249.
- Casajuana, C., López-Pelayo, H., Balcells, M., Miquel, L., Teixidó, L., Colom, J. y Gual, A. (2017). Estableciendo la unidad de porro estándar: estudio piloto. *Adicciones*, *29*, 227-232. doi:10.20882/adicciones.721.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: LEA.
- Copeland, J., Gilmour, S., Gates, P. y Swift, W. (2005). The cannabis problems questionnaire: Factor structure, reliability, and validity. *Drug and Alcohol Dependence*, *80*, 313-319. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.04.009.
- Dahl, S. L. y Sandberg, S. (2015). Female cannabis users and new masculinities: The gendering of cannabis use. *Sociology*, *49*, 696-711. doi:10.1177/0038038514547896.
- Davis, C. y Fattore, L. (2015). Gender differences in cannabis addiction and dependence. En P. Campolongo y L. Fattore (Eds.), *Cannabinoid modulation of emotion, memory, and motivation* (pp. 283-325). New York, NY: Springer.
- Degenhardt, L., Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Baxter, A. J., Charlson, F. J., Hall, W. D., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: Findings from the global burden of disease study 2010. *The Lancet*, *382*, 1564-1574. doi:10.1016/S0140-6736(13)61530-5.
- Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S., ... Murray, R. M. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*, *40*, 1509-1517. doi:10.1093/schbul/sbt181.
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S. y Church, J. C. (2016). Changes in cannabis potency over the last two decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biological Psychiatry*, *79*, 613-619. doi:10.1016/j.biopsych.2016.01.004.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction EMCDDA (2012). Cannabis production and markets in Europe. Recuperado de http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/683/web_INSI-GHTS_CANNABIS_350894.pdf.
- Englund, A., Freeman, T. P., Murray, R. M. y MacGuire, P. (2017). Can we make cannabis safe? *The Lancet Psychiatry*, *4*, 643-648. doi:10.1016/S2215-0366(17)30075-5.
- Fattore, L. y Fratta, W. (2010). How important are sex differences in cannabinoid action? *British Journal*

- of *Pharmacology*, 160, 544-548. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00776.x.
- Fattore, L., Melis, M., Fadda, P. y Fratta, W. (2014). Sex differences in addictive disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35, 272-284. doi:10.1016/j.yfrne.2014.04.003.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M. y Horwood, L. J. (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: Evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 165-177. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.003.
- Fischer, B., Russell, C., Sabioni, P., van den Brink, W., Le Foll, B., Hall, W., ... Room, R. (2017). Lower-Risk cannabis use guidelines: A comprehensive update of evidence and recommendations. *American Journal of Public Health*, 107, 1277-1277. doi:10.2105/AJPH.2017.303818.
- González-Saiz, F., de las Cuevas, C., Barrio, G. y Domingo-Salvany, A. (2008). Versión española consensuada de la Severity of Dependence Scale (SDS). *Medicina Clínica*, 131, 797-798. doi:10.1016/S0025-7753(08)75509-X.
- Gossop, M., Darke, S., Griffiths, P., Hando, J., Powis, B., Hall, W. y Strang, J. (1995). The Severity of Dependence Scale (SDS): Psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction*, 90, 607-614. doi:10.1046/j.1360-0443.1995.9056072.x.
- Hall, W. (2017). Alcohol and cannabis: Comparing their adverse health effects and regulatory regimes. *International Journal of Drug Policy*, 42, 57-62. doi:10.1016/j.drugpo.2016.10.021.
- 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.
- Hart-Hargrove, L. C. y Dow-Edwards, D. L. (2012). Withdrawal from THC during adolescence: sex differences in locomotor activity and anxiety. *Behavioural Brain Research*, 231, 48-59. doi:10.1016/j.bbr.2012.02.048.
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C. y Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions*, 86, 1119-1127. doi:10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x.
- Herrmann, E. S., Weerts, E. M. y Vandrey, R. (2015). Sex differences in cannabis withdrawal symptoms among treatment-seeking cannabis users. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23, 415-421. doi:10.1037/pha0000053.
- Hindocha, C., Shaban, N. D. C., Freeman, T. P., Das, R. K., Gale, G., Schafer, G., ... Curran, H. V. (2015). Associations between cigarette smoking and cannabis dependence: A longitudinal study of young cannabis users in the United Kingdom. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 165-171. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.01.004.
- Hough, M., Warburton, H., Few, B., May, T., Man, L-H., Witton, J. y Turnbull, P. J. (2003). *A growing market: The domestic cultivation of marijuana*. York, UK: Joseph Rowntree Foundation.
- Isorna, M. (2013). La evidencia científica en la prevención del consumo de cannabis. En M. Isorna y D. Saavedra (Eds.), *Prevención de drogodependencias y otras conductas adictivas* (pp. 257-287). Madrid: Pirámide.
- Isorna, M., Amado, B. G., Cajal, B. y Seijo, D. (2016). Perfilando los consumidores de cannabis que autocultivan a pequeña escala [Profiling small scale domestic grower cannabis users]. *Anales de Psicología*, 32, 871-878. doi:10.6018/analesps.32.3.218561.
- Kandel D. B., Yamaguchi K. y Klein L. C. (2006). Testing the gateway hypothesis. *Addiction*, 101, 470-472. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01426.x.
- 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.
- Lachenmeier, D. W. y Rehm, J. (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Scientific Reports*, 5, 8126. doi:10.1038/srep08126.
- Legleye, S., Karila, L., Beck, F. y Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12, 233-242. doi:10.1080/14659890701476532.
- Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. *BOE*, 298, 43088-43099. Recuperado de <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>.
- López, S. y Rodríguez-Arias, J. L. (2012). Factores de riesgo y de protección en el consumo de drogas y la conducta antisocial en adolescentes y jóvenes españoles. *International Journal of Psychological Research*, 5, 25-33.
- Lynskey, M. y Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: A review. *Addiction*, 95, 1621-1630. doi:10.1046/j.1360-0443.2000.951116213.x.
- Manrique-García, E., Ponce de Leon, A., Dalman, C., Andréasson, S. y Allebeck, P. (2016). Cannabis, psychosis, and mortality: A cohort study of 50,373 Swedish men. *The American Journal of Psychiatry*, 173, 790-798. doi:10.1176/appi.ajp.2016.14050637.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Martínez, J. y Robles, L. (2001). Variables de protección ante el consumo de alcohol y tabaco en adolescentes. *Psicothema*, 13, 222-228.

- Mehmedic, Z., Chandra, S., Slade, D., Denham, H., Foster, S., Patel, A. S., ... ElSohly, M. A. (2010). Potency trends of Δ^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.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., ... Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*, E2657–E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109.
- Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. (2017). *Estadística de Estudiantes Universitarios (EEU). Curso 2015-2016*. Madrid, España. Recuperado de <https://www.mecd.gob.es/servicios-al-ciudadano-mecd/dms/mecd/servicios-al-ciudadano-mecd/estadisticas/educacion/universitaria/estadisticas/alumnado/2015-2016/Principales-resultados-EEU-2015-2016-vf.pdf>.
- Murray, R. M., Quigley, H., Quattrone, D., Englund, A. y Di Forti, M. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: Increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*, *15*, 195–204. doi:10.1002/wps.20341.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2016). *Informe 2016. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2016_INFORME_OEDT.pdf.
- Observatorio Europeo de las Drogas y de las Toxicomanías. (2016). *Informe Europeo sobre Drogas 2016: Tendencias y novedades*. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ESN.pdf>.
- Palmer, A., Borrás, C., Pérez-Pareja, J., Sesé, A. y Vilariño, M. (2013). Are patients with chronic pain and fibromyalgia correctly classified by MMPI-2 validity scales and indexes? *The European Journal of Psychology Applied to Legal Context*, *5*, 123–129. doi:10.5093/ejpalc2013a1.
- Peters, E. N., Budney, A. J. y Carroll, K. M. (2012). Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: A systematic review. *Addiction*, *107*, 1404–1417. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03843.x.
- Potter, G. (2008). The growth of cannabis cultivation: explanations for import substitution in the UK. En D. J. Korf (Ed.), *Cannabis in Europe: Dynamics in perception, policy and markets* (pp. 87–105). Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Potter, G. (2010). *Weed, need and greed. A study of domestic cannabis cultivation*. London: Free Association Books.
- Potter, G. R., Barrat, M. J., Malm, A., Bouchard, M., Blok, T., Christensen, A.-S., ... Wouters, M. (2015). Global patterns of domestic cannabis cultivation: Sample characteristics and patterns of growing across eleven countries. *International Journal of Drug Policy*, *26*, 226–237. doi:10.1016/j.drugpo.2014.12.007.
- Romo-Avilés, R. (2011). Cannabis, juventud y género: Nuevos patrones de consumo, nuevos modelos de intervención. *Trastornos Adictivos*, *13*, 91–93.
- Rubio, V. G., Bermejo, V. J., Caballero, S.-S. M. C. y Santo-Domingo, C. J. (1998). Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in primary care. *Revista Clínica Española*, *198*, 11–14.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R. y Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, *88*, 791–804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
- Schepis, T. S., Desai, R. A., Cavallo, D. A., Smith, A. E., McFetridge, A., Liss, T. B., ... Krishnan-Sarin, S. (2011). Gender differences in adolescent marijuana use and associated psychosocial characteristics. *Journal of Addiction Medicine*, *5*, 65–73. doi:10.1097/ADM.0b013e3181d8dc62.
- Schlienz, N. J., Budney, A. J., Lee, D. C. y Vandrey, R. (2017). Cannabis withdrawal: A review of neurobiological mechanisms and sex differences. *Current Addiction Reports*, *4*, 75–81. doi:10.1007/s40429-017-0143-1.
- Sherman, B., Baker, N. y McRae-Clark, A. L. (2016). Gender differences in cannabis use disorder treatment: change readiness and taking steps predict worse cannabis outcomes for women. *Addictive Behaviors*, *60*, 197–202. doi:10.1016/j.addbeh.2016.04.014.
- Spapens, T. (2011). *The cannabis market in the Netherlands*. Recuperado de https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1856467.
- Tashkin, D. P. (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Annals of the American Thoracic Society*, *12*, 235–236. doi:10.1513/AnnalsATS.201412-581ED.
- Tomás, S., Valderrama, J. C., Vidal, A., Samper, T., Hernández, M. C. y Torrijo, M. J. (2007). Género y barreras de accesibilidad al tratamiento en pacientes adictos al alcohol de la comunidad valenciana. *Adicciones*, *19*, 169–178. doi:10.20882/adicciones.314.
- Van Etten, M. L. y Anthony, J. C. (2001). Male-female differences in transitions from first drug opportunity to first use: Searching for subgroup variation by age, race, region, and urban status. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, *10*, 797–804. doi:10.1089/15246090152636550
- Velasco, J., Vilariño, M., Amado, B. G. y Fariña, F. (2014). Análisis bibliométrico de la investigación española en

- Psicología desde una perspectiva de género. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud*, 5, 105–118.
- Weisheit, R. A. (1992). *Domestic marijuana. A neglected industry*. New York, NY: Greenwood Press.
- Wiecko, F. M. y Thompson, W. E. (2014). Growin' grass: Paradise by the sodium light. *Deviant Behavior*, 35, 332–345. doi:10.1080/01639625.2013.848122.
- Wouters, M. (2013). *Cannabis control: Consequences for consumption and cultivation*. Amsterdam: Rozenberg Publishers.

El modulador alostérico negativo de los mGluR5, MPEP, potencia la reinstauración de la preferencia condicionada inducida con *priming* de cocaína

The negative allosteric modulator of mGluR5, MPEP, potentiates the rewarding properties of cocaine in priming-induced reinstatement of CPP

CARMEN MANZANEDO*, ANA MATEOS-GARCÍA*, JOSÉ MIÑARRO*, M. CARMEN ARENAS*.

* Unidad de investigación Psicobiología de las Drogodependencias, Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología. Universitat de València, Valencia. España.

Resumen

La adicción a la cocaína es un trastorno crónico con un alto índice de recaídas; por tanto, es prioritario entender los mecanismos neurales implicados en la búsqueda de la droga durante la recaída para desarrollar farmacoterapias eficaces. El receptor metabotrópico 5 del glutamato (mGluR5) parece estar implicado en la reinstauración inducida por las claves asociadas a la cocaína. El objetivo principal de este estudio fue profundizar en el papel del receptor mGluR5 en la recaída en el consumo de cocaína, evaluando el efecto del MPEP, un modulador alostérico negativo del mGluR5, sobre la reinstauración inducida por un *priming* de cocaína en el paradigma del condicionamiento de la preferencia de lugar (CPL). Ratonos OF1 (48 machos y 48 hembras) fueron condicionados en el paradigma del CPL con cocaína (20 mg/kg) y expuestos a un programa de extinción. Cuando la extinción de la preferencia condicionada fue confirmada, se evaluó la eficacia del MPEP (30 mg/kg) para bloquear las sucesivas reinstauraciones mediante *priming* de cocaína en el CPL. La administración contingente de MPEP con la cocaína en el CPL incrementó la conducta de búsqueda de la droga y el número de reinstauraciones. Además, la administración solo de MPEP produjo reinstauración cruzada en el CPL inducido por cocaína. Por tanto, el MPEP no solo no previno, sino que incrementó las reinstauraciones de la preferencia condicionada inducida por *priming* de cocaína. Estos resultados pueden ayudar a entender el papel del mGluR5 en la recaída al consumo de cocaína.

Palabras clave: MPEP; Cocaína; CPL; Reinstauración; mGluR5.

Abstract

Cocaine addiction is a chronic disorder with high relapse rates; therefore, understanding the neuronal mechanisms underlying drug-seeking during relapse is a priority to develop targeted pharmacotherapy. The metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) seems to be involved in the reinstatement induced by cocaine-associated cues. The main objective of the study was to evaluate the efficacy of MPEP, a negative allosteric modulator of mGluR5, in attenuating or potentiating the reinstatement induced by priming doses of cocaine in the CPP paradigm, ultimately to further knowledge regarding the role of the mGluR5 in relapse into cocaine abuse. OF1 mice (48 female and 48 male) were conditioned in the CPP paradigm with cocaine (20 mg/kg) and were exposed to an extinction program. We evaluated the efficacy of MPEP (30 mg/kg) in blocking the successive cocaine-priming reinstatements in the CPP when extinction of the conditioning preference was confirmed. MPEP did not block the reinstatement of priming cocaine-induced CPP, but increased the potential of cocaine for reinstating conditioning preference. The contingent administration of MPEP with cocaine increased the drug-seeking behaviour and the number of reinstatements with priming doses of cocaine. Moreover, MPEP produced cross reinstatement of cocaine-induced CPP. Rather than preventing the reinstatements of conditioned preference induced by priming doses of cocaine, MPEP increased them. These findings may help to understand the role of mGluR5 in the relapse into cocaine abuse.

Key Words: MPEP; Cocaine; CPP; Reinstatement; mGluR5.

Recibido: Marzo 2018; *Aceptado:* Diciembre 2018.

Enviar correspondencia a:

M. Carmen Arenas, Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universitat de València, Avda. Blasco Ibáñez, 21, 46010 Valencia, Spain. Tel.: +34 96 386 4612; fax: +34 96 386 4668. E-mail: carmen.arenas@uv.es

La adicción a la cocaína es un trastorno con tasas de recaída altas (EMCDDA, 2016), y, a fecha de hoy, no hay ningún tratamiento aprobado para su tratamiento. Entender los mecanismos neuronales que subyacen la búsqueda de la droga durante la recaída es prioritario para desarrollar farmacología específica para la prevención (Georgiou et al., 2015; McReynolds, Peña, Blacktop y Mantsch, 2014).

Estudios preclínicos y clínicos sugieren que la transmisión glutamatérgica juega un papel importante en la búsqueda de la droga y en la recaída al abuso (véase revisiones de Cleva y Olive, 2012; Olive, 2009; Pomierny-Chamiólo et al., 2014). En particular, el receptor metabotrópico 5 del glutamato (mGluR5) está involucrado en la plasticidad sináptica (Brown et al., 2012; Schmidt y Pierce, 2010), y se ha sugerido que es necesario para la conducta de búsqueda de droga durante la recaída a la cocaína (Backstrom y Hyytiä, 2006, 2007; Brown et al., 2012; Keck et al., 2014; Kumaresan et al., 2009; Schmidt, Kimmey, Arreola y Pierce, 2015). Recientemente, se han observado numerosas alteraciones en la densidad y la afinidad de los receptores mGlu5 en las estructuras cerebrales en ratas, en el estriado dorsal y la corteza del núcleo accumbens (NAcc), después de administrarles cocaína, cambios relacionados con las propiedades farmacológicas o motivacionales de la droga (Pomierny-Chamiólo, Miszkiewicz, Frankowska, Bystrowska y Filip, 2017). En particular, el MPEP (2-metil-6-(fenil etanol)-piridina), un modulador alostérico negativo de mGluR5 (Olive, 2009), es un ligando activo es un ligando activo que administrado a nivel sistémico provoca un potente y selectivo antagonismo, no competitivo, de los mGluR5 (Gasparini et al., 1999; Pomierny-Chamiólo et al., 2014), y que ha mostrado ser eficaz para reducir el consumo, el refuerzo y la recaída a la cocaína. (Li et al., 2018). Una revisión sistemática reciente concluyó que el MPEP reduce la autoadministración de cocaína, como muestra de su potencial terapéutica para el tratamiento de trastornos adictivos (Mihov y Hasler, 2016). La inyección sistemática de MPEP atenuó la reinstauración inducida tanto por *priming* como por claves de cocaína (Backstrom y Hyytiä, 2006; Kumaresan et al., 2009), nicotina (Bespalov et al., 2005) y alcohol (Backstrom, Bachteler, Koch, Hyytiä y Spanagel, 2004) en ratas con el modelo de autoadministración. No están claros los mecanismos que subyacen esta reducción en la autoadministración de drogas. Tratamiento con MPEP aumentó el potencial de drogas –como la ketamina, heroína, nicotina y cocaína– para inducir condicionamiento de la preferencia de lugar (CPL) en ratas (Rutten, Van der Kam, De Vry, Bruckmann y Tzschentke, 2011; Van der Kam, De Vry y Tzschentke, 2009a). Por ello, se ha sugerido que el MPEP reduce la autoadministración de drogas al aumentar los efectos de recompensa de las mismas (Van der Kam et al., 2009a; Van der Kam, De Vry y Tzschentke, 2009b). De manera específica, se probó el efecto de MPEP en la adquisición de CPL inducido por varias dosis de co-

caína, y resultó que la administración de MPEP, antes de la droga, redujo la dosis mínima necesaria para inducir un CPL estadísticamente significativo a la mitad de su valor (Rutten et al., 2011). No obstante, y hasta la fecha, no se ha sometido a prueba los efectos de MPEP en la reinstauración del CPL mediante *priming* de cocaína. En la evaluación de la recaída a las drogas, se utilizan principalmente dos modelos de reinstauración. Uno basado en la autoadministración operante y otro en el condicionamiento clásico, en la cual la preferencia por un entorno emparejado con una droga también se puede extinguir y posteriormente reinstaurar mediante inyecciones de *priming* de las drogas (Manzanedo, Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro 2001a). Aunque el CPL evalúa la recompensa de las drogas de manera diferente, los resultados aportan información complementaria a la aportada por el paradigma de la autoadministración (Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2009; Sanchis-Segura y Spanagel, 2006; Tzschentke, 2007).

Por estas razones, este estudio tuvo como fin evaluar la eficacia de MPEP, un modulador alostérico negativo de mGluR5, para atenuar o potenciar la recompensa inducida por dosis de *priming* de cocaína en el paradigma del CPL, con el objetivo final de ampliar el conocimiento del papel de mGluR5 en la recaída al consumo de cocaína.

Materiales y método

Sujetos

Usamos 48 hembras y 48 machos de ratones OF1 (Charles River, Francia). Los animales llegaron al laboratorio en el día posnatal (DPN) 42, y fueron alojados en grupos de cuatro en jaulas de plástico (28 cm de longitud × 28 cm de anchura × 14,5 cm altura) en las siguientes condiciones: temperatura constante (21 ± 2 °C), humedad relativa de 60%, ciclo de luz de 12h no-invertida (luces encendidas desde las 8h hasta las 20h), y con disponibilidad *ad libitum* de comida y agua (exceptuando los periodos de pruebas comportamentales). Los procedimientos que involucran a ratones y sus cuidados fueron implementados en conformidad con legislaciones y reglamentos nacionales, regionales y locales, en cumplimiento de la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y el Consejo de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de animales utilizados para fines científicos. El Comité de uso y cuidados de animales de la Universidad de Valencia aprobó este estudio (2015/VSC/PEA/00103).

Drogas

Clorhidrato de cocaína (Laboratorios Alcaliber S. A. Madrid, España) en dosis de 20 mg/kg (adquisición de CPL) y en dosis de 10, 5, 2,5, 1,25 o 0,625 mg/kg (prueba de reinstauración), y MPEP (Research Biochemicals International, Natick, EE.UU.) en dosis de 30, 15, 7,5, 3,25 o 1,625 mg/kg (prueba de reinstauración) fueron diluidos en suero fisiológico (0,9% NaCl) y administrados mediante inyección

intraperitoneal en un volumen de 0,01 ml/g (Manzanedo, Aguilar, Miñarro y Rodríguez-Arias, 2011). Los grupos de control fueron inyectados con suero fisiológico.

Aparatos

Las ocho cajas idénticas de metacrilato usadas para la prueba de preferencia de lugar (CPL) tenían dos compartimentos de tamaño idéntico (30,7 cm longitud × 631,5 cm anchura × 634,5 cm altura) separados por una zona central gris (13,8 cm longitud × 631,5 cm anchura × 634,5 cm altura). Los compartimentos tenían paredes de colores diferentes (negro o blanco) y texturas de suelo diferentes (rejilla estrecha en el compartimento negro y rejilla ancha en el compartimento blanco). Cuatro haces de luz infrarroja en cada compartimento de la caja y seis en la zona central permitían registrar la posición del animal y sus cruces entre los compartimentos. Los equipos fueron controlados por dos ordenadores IBM con software MONPRE 2Z (CIBERTEC, SA, España).

Procedimientos y diseño experimental

La reinstauración de la preferencia de lugar condicionada por drogas descrita en Aguilar et al. (2009) fue el modelo de animal que usamos para medir la recaída. La versión del modelo de reinstauración del CPL consta de tres fases, la adquisición, la extinción y la reinstauración de la preferencia mediante *priming* con drogas (Blanco-Gandía, Aguilar, Miñarro y Rodríguez-Arias, 2018).

Adquisición del CPL: El procedimiento, sin sesgos en cuanto a preferencia espontánea inicial, fue seguido como descrito anteriormente (Manzanedo, Aguilar, Rodríguez-Arias y Miñarro, 2001b). En resumen, tras un periodo de adaptación mínimo de 5 días (a partir de DPN 47), los animales fueron manipulados brevemente en cada uno de los 3 días previos al inicio del CPL, compuesto de tres fases. En la primera fase de Pre-condicionamiento (Pre-C), se permitió a los animales acceso a ambos compartimentos de los aparatos durante 15 minutos (900 segundos) por día durante 3 días consecutivos. El día 3, registramos los tiempos que cada animal pasó en cada compartimento durante 900 segundos. Un total de 4 ratones machos mostró una aversión fuerte no condicionada (menos del 33% de la duración de la sesión) o preferencia (más de 67%) por uno de los compartimentos y, por tanto, fueron excluidos del estudio. En cada grupo, la mitad de los animales recibió la droga o vehículo en un compartimento y la otra mitad en el otro compartimento. Establecimos cuatro grupos para condicionamiento: dos con cocaína (Coc-hembras n = 37 y Coc-machos n = 33) y dos con suero fisiológico (grupos de control: Sal-hembras n = 11 y Sal-machos n = 11). Después de asignar los compartimentos, un análisis de varianza mostró que no había diferencia significativa entre el tiempo pasado en los compartimentos emparejados vs. no emparejados con la administración de la droga durante la fase Pre-C [$F(1,90) =$

2,103; $p < ,150$]. En una segunda fase (Condicionamiento), los animales fueron condicionados con cocaína o suero fisiológico mediante cuatro emparejamientos con el compartimento respectivo, en dos emparejamientos diarios. Se les inyectó a los animales 20 mg/kg de cocaína (grupo experimental) o suero fisiológico (grupo de control) e, inmediatamente después, fueron confinados al compartimento emparejado con la droga durante 30 minutos. Posteriormente, tras un intervalo de 4h, se les inyectó suero fisiológico inmediatamente antes de ser confinados en los compartimentos emparejados con vehículo durante 30 minutos. La zona central quedaba inaccesible durante el condicionamiento mediante la bajada de puertas de guillotinas. Durante la tercera fase de post-condicionamiento (Post-C), quitamos las puertas de guillotina que separaban los dos compartimentos y registramos el tiempo empleado por los ratones no tratados en cada compartimento durante 900 segundos. La diferencia, en segundos, entre el tiempo empleado en el compartimento emparejado con droga durante la prueba Post-C y el tiempo empleado en el mismo compartimento durante la prueba Pre-C se considera una medida del grado de condicionamiento inducido por la droga. Si la diferencia es positiva, entonces la droga ha inducido una preferencia por el compartimento emparejado con droga, mientras que lo opuesto indica el desarrollo de una aversión.

Extinción de CPL (Extinc): Después de la prueba Post-C, dos veces por semana, los ratones tuvieron una sesión de extinción, que consistía en dejar a los animales en el aparato (sin separar los compartimentos con las puertas de guillotina) durante un periodo de 15 minutos hasta que el tiempo empleado en el compartimento emparejado con droga por cada grupo de animales fuese similar al registrado durante la sesión Pre-C. La extinción del CPL siempre se confirmaba en una sesión subsecuente realizada 24h después de la última sesión de extinción. Por tanto, todos los animales de cada grupo tuvieron el mismo número de sesiones de extinción, con independencia de sus puntuaciones individuales, dado que el criterio de extinción era una ausencia de diferencias significativas respecto de los valores Pre-C del grupo. Los grupos de control fueron sometidos al mismo protocolo de extinción y número de sesiones. Se consideró ocurrida la extinción del condicionamiento cuando no hubo diferencia significativa en el tiempo empleado en el lugar asociado con la administración de cocaína, en comparación con el Pre-C, pero sí hubo diferencias con el Post-C.

Reinstauración de CPL (Reinst): Los efectos de la dosis de *priming* de cocaína, MPEP, o cocaína + MPEP fueron evaluados 24 horas después de confirmar la extinción. Las pruebas de reinstauración fueron igual a las realizadas en el Post-C (ambulacion libre durante 15 minutos), exceptuando que los animales fueron sometidos al test 30 minutos tras la administración de MPEP y/o 15 minutos tras la administración de cocaína, según el tratamiento corres-

pondiente. Se consideró que la reinstauración de la preferencia inducida por la cocaína se había producido cuando el tiempo que cada animal empleó en el compartimento emparejado con cocaína era significativamente más alto en la prueba Reinst, en comparación con las fases Pre-C y Extinc. Al lograr reinstaurar la preferencia, tras un proceso subsiguiente de extinción, se realizó una prueba nueva de reinstauración con dosis progresivamente más bajas de la droga (la mitad de la dosis usada en el *priming* previo).

Cuando se confirmó la extinción de los grupos condicionados con cocaína después de 21 sesiones para las hembras o 19 sesiones para los machos, los ratones fueron agrupados en seis grupos (tres hembras y tres machos) según el tratamiento que iban a recibir durante la prueba de reinstauración de la preferencia condicionada. Además, los grupos de control (condicionados con suero fisiológico) recibieron cocaína 10 mg/kg en la prueba de reinstauración. Por tanto, se establecieron los siguientes grupos experimentales: Sal-Coc (hembras $n = 11$ y machos $n = 11$), Coc-Coc (hembras $n = 12$ y machos $n = 11$), Coc-MPEP ($n = 12$ hembras y $n = 11$ machos), y Coc-Coc+MPEP (hembras $n = 13$ y machos $n = 11$). Las dosis de las drogas usadas para *priming* fueron: cocaína 10 y/o MPEP 30 (Reinst 1); cocaína 5 y/o MPEP 15 (Reinst 2); cocaína 2,5 y/o MPEP 7,5 (Reinst 3); cocaína 1,25 y/o MPEP 3,25 (Reinst 4); cocaína 0,625 y/o MPEP 1,625 (Reinst 5).

Análisis estadístico

Analizamos el tiempo empleado en los compartimentos emparejados con drogas durante el condicionamiento pre- y post- mediante un análisis de varianza (ANOVA) con dos variables entre –sexo, con dos niveles (hembra o macho) y condicionamiento, con dos niveles (suero fisiológico o cocaína 20 mg/kg)– y un variable dentro –días, con dos niveles (Pre-C, Post-C)–. Para evaluar el efecto del tratamiento que los animales recibieron en la prueba de reinstauración, realizamos un ANOVA con dos variables entre –sexo, con dos niveles (hembra o macho) y tratamiento, con tres niveles (cocaína 10 mg/kg, cocaína 10 mg/kg más MPEP 30 mg/kg, y MPEP 30 mg/kg)– y un variable entre –días, con cuatro niveles (Pre-C, Post-C, Extinct1 y Reinst1)–. Usamos la prueba t de Student con muestras emparejadas para determinar la extinción de la preferencia condicionada en cada grupo y la reinstauración mediante una dosis de droga de *priming*. Realizamos la prueba de Bonferroni para comparaciones post hoc de las ANOVA. Usamos el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) 20.0 para Windows (Systat Software Inc., Chicago, IL, EE.UU.) para todos los análisis.

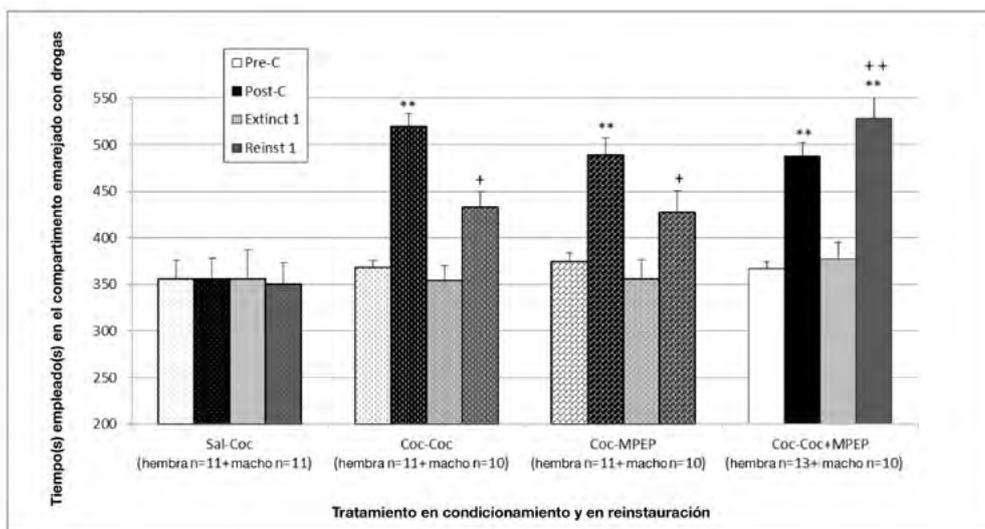
Resultados

El ANOVA para evaluar las diferencias de sexo en el efecto reforzante condicionado de la cocaína reveló un efecto principal de días [$F(1,88) = 31,395$; $p < ,0001$], un

efecto de la interacción días*condicionamiento [$F(1,88) = 31,009$; $p < ,0001$] y un efecto significativo de la interacción días*condicionamiento*sexo [$F(1,88) = 3,792$; $p < ,05$]. Los animales (ambos hembras y machos) que recibieron cocaína mostraron un CPL ($p < ,0001$), que no fue observado en los que recibieron suero fisiológico. Además, los ratones machos permanecieron más tiempo en el compartimento asociado con cocaína, en comparación con los ratones hembras ($p < ,022$).

El ANOVA para evaluar el efecto del tratamiento sobre la prueba de reinstauración mostró un efecto significativo de la variable días [$F(1,79) = 4,742$; $p < ,03$] y la interacción días*tratamiento [$F(3,79) = 3,668$; $p < ,01$], fusionando a machos y hembras juntos en los mismos grupos (Figura 1), no observando diferencias significativas de la variable sexo o de sus interacciones. La distribución de los grupos para tratamiento en Reinst-1 fue homogénea, dada la ausencia de diferencias significativas entre los grupos condicionados con cocaína 20 mg/kg en las pruebas Pre-C, Post-C y Extinct-1. Como esperábamos, los grupos condicionados con suero fisiológico (grupos de control) no mostraron una preferencia condicionada por algún compartimento después de la administración de cocaína 10 mg/kg en la prueba Reinst-1. Sin embargo, el *priming* de cocaína en la prueba Reinst-1 aumentó de forma significativa el tiempo empleado por los animales en el compartimento emparejado con droga en el grupo Coc-Coc, comparado con la prueba Extinct-1 ($p < ,01$), y en el grupo tratado con MPEP 30 mg/kg, en comparación con las pruebas Extinct-1 y Pre-C (Coc-Coc+MPEP, $ps < ,0001$). Es más, la administración de solo MPEP también reinstauró el CPL, dado que aumentó el tiempo empleado por los animales en el compartimento emparejado con droga, en comparación con la prueba Extinct-1 (Coc-MPEP, $p < ,01$) (Figura 1).

La Figura 2 muestra los resultados de las extinciones sucesivas y las pruebas de reinstauración en los grupos condicionados con cocaína, separados por sexo, dadas las diferencias entre hembras y machos en las reinstauraciones. Una vez extinguida la preferencia después de Reinst-1 en cada grupo (prueba Extinct-2), un *priming* de cocaína 5 mg/kg reinstauró CPL en machos Coc-Coc [Extinct-2 vs. Reinst-2: $t(8) = -2,561$; $p < ,034$], pero no en hembras. Los machos de este grupo no lograron la reinstauración de la preferencia de nuevo con una dosis de 2,5 mg/kg. Tras sus extinciones correspondientes, las hembras del grupo Coc-MPEP mostraron preferencia con solo un *priming* de MPEP 15 mg/kg [Extinct-2 vs. Reinst-2: $t(11) = -3,363$; $p < ,006$]; no fue el caso con los ratones machos. La administración de MPEP 7,5 mg/kg no reinstauró la preferencia en hembras de nuevo (Reinst-3). Tras sus extinciones correspondientes, los grupos Coc-Coc+MPEP mostraron preferencia con un *priming* de cocaína 5 mg/kg más MPEP 15 mg/kg [Extinct-2 vs. Reinst-2: hembras $t(11) = -3,965$; $p < ,002$; y machos $t(8) = -2,460$; $p < ,039$], con *priming* de cocaína



Nota. **p < ,001 vs. Pre-C. + p < ,05 ++ p < ,001 vs. Extinct 1.

Figura 1. Efecto de MPEP en la reinstauración de CPL inducido por cocaína. Las barras Coc-MPEP representan el tiempo medio (±SEM) empleado en el compartimento emparejado con droga antes de las sesiones de condicionamiento (blanco), después de las sesiones de condicionamiento (negro), cuando hubo extinción (punteado) y después de *priming* con cocaína, MPEP o cocaína más MPEP (gris).

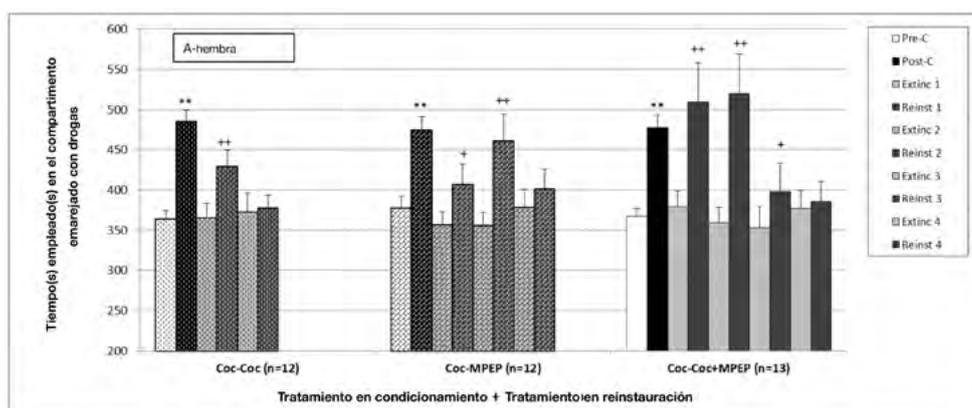


Figura 2A.

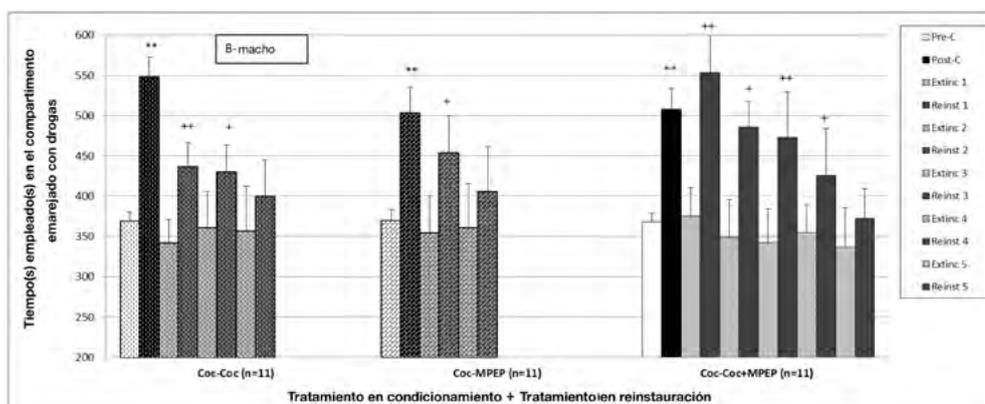


Figura 2B.

Nota. **p < ,001 vs. Pre-C. +p < ,05 and ++p < ,01 vs. Extinc. previo
 Dosis en mg/kg en cada reinstauración: Reinst 1: cocaína 10 y/o MPEP 30; Reinst 2: cocaína 5 y/o MPEP 15; Reinst 3: cocaína 2.5 y/o MPEP 7.5; Reinst 4: cocaína 1.25 y/o MPEP 3.75; Reinst 5: cocaína 0.625 y/o MPEP 1,875

Figura 2. Efectos de *priming* con cocaína, Cocaína más MPEP o MPEP por sí mismo en la reinstauración de CPL inducido por cocaína en ratones hembras (A) y machos (B). Las barras representan el tiempo medio (±SEM) empleado en el compartimento emparejado con droga antes de las sesiones de condicionamiento (blanco), después de las sesiones de condicionamiento (negro), cuando hubo extinción (punteado) y cada reinstauración (gris).

2,5 mg/kg más MPEP 7,5 mg/kg [Extinct-3 vs. Reinst-3: hembras $t(11) = 0,851$; $p < ,001$; y machos $t(8) = -3,004$; $p < ,017$], y con *priming* de cocaína 1,25 mg/kg más MPEP 3,25 mg/kg solo en ratones machos [Extinct-4 vs. Reinst-4: $t(8) = -3,177$; $p < ,013$]. La administración de cocaína 0,625 mg/kg más MPEP 1,875 mg/kg no reinstauró la preferencia en machos de nuevo (Reinst-5).

El número de sesiones requeridas para lograr la extinción de la preferencia condicionada antes de cada reinstauración fue, en el caso de las hembras: grupo Coc-Coc, 7 sesiones; grupo Coc-MPEP, 2 y 5 sesiones; grupo Coc-Coc+MPEP, 2, 2, y 2 sesiones; y en el caso de los machos: grupo Coc-Coc, 4 y 3 sesiones; grupo Coc-MPEP, 10 sesiones; grupo Coc-Coc+MPEP, 3, 3, 5 y 2 sesiones.

Discusión

Que sepamos, esta es la primera vez que se evalúan los efectos de MPEP, un modulador alostérico negativo de mGluR5, en la reinstauración del CPL inducido por cocaína en ratones hembras y machos. Nuestros resultados muestran que el MPEP no bloqueó la reinstauración del CPL inducido mediante *priming* de cocaína, pero sí aumentó la potencia de la cocaína para reinstaurar la preferencia de condicionamiento. La administración de MPEP junto con una dosis de *priming* de cocaína produjo un mayor número de reinstauraciones que la administración de una única dosis de *priming* de cocaína, dado que el MPEP causó dosis de cocaína inefectivas para inducir la reinstauración de la preferencia condicionada. Es más, el MPEP también produjo una reinstauración cruzada con el CPL inducido por cocaína en ambos machos y hembras.

En este trabajo, la administración de una dosis de *priming* de cocaína 10 mg/kg reinstauró, como esperábamos, la preferencia condicionada, en línea con estudios anteriores (Bracci et al., 2013; Rodríguez-Arias, Castillo, Daza-Losada, Aguilar y Miñarro, 2009; Titomanlio et al., 2013). No obstante, El MPEP, no solo no inhibió la reinstauración del CPL inducido por una dosis de *priming* de cocaína, sino que causó reinstauración en la conducta de búsqueda de droga con dosis de *priming* mucho más bajas de cocaína (2,5 mg/kg), lo que no causó la reinstauración de la preferencia condicionada cuando la cocaína se administraba sola. Por tanto, la administración de MPEP antes de cocaína ha mostrado un aumento de los efectos de la dosis de *priming* de cocaína. Estos resultados son coherentes con otros estudios (Rutten et al., 2011; Van der Kam et al., 2009a; 2009b) que propusieron que MPEP no bloqueaba los efectos de refuerzo de las drogas sometidas a prueba en el paradigma de CPL, sino que potenciaba sus propiedades de recompensa. MPEP potenció la adquisición de CPL inducido por drogas adictivas con mecanismos de acción diferentes, tales como ketamina, heroína (Van der Kam et al., 2009a), nicotina y cocaína (Rutten et al., 2011); demo-

stró la extinción del CPL inducido por la ketamina y reinstauró el CPL inducido por ambos ketamina y heroína en ratas (Van der Kam et al., 2009a).

Es más, los resultados de este estudio muestran que MPEP, por sí mismo, induce la reinstauración de la preferencia extinguida del CPL inducido por cocaína con dosis de 30, 15 y 7,5 mg/kg, lo que indica una reinstauración cruzada. Dicho efecto de MPEP en la reinstauración de la preferencia condicionada también fue observado en el CPL inducido por ambos ketamina y heroína en ratas (Van der Kam et al., 2009a). Estudios anteriores han reportado la ausencia del efecto de recompensa de 30 mg/kg MPEP en ratones, dado que la administración mediante inyección intraperitoneal de MPEP no indujo un desarrollo del CPL de por sí (Herzig, Capuani, Kovar y Schmidt, 2005; Popik y Wrobel, 2002). No obstante, nuestros resultados revelan una reinstauración cruzada con esta dosis de MPEP después del condicionamiento con cocaína, incluso con dosis menores. De manera similar, otro estudio mostró que la administración mediante inyección intraperitoneal de MPEP (3 y 10 mg/kg) indujo el CPL (Van der Kam et al., 2009b), lo que indica que el MPEP presenta propiedades de recompensa de por sí, como confirman nuestros resultados. Se ha mostrado que la administración de MPEP aumenta los niveles de dopamina (DA) en el córtex prefrontal medial y en el núcleo accumbens (Chau, Soderpalm y Ericson, 2011; Homayoun, Stefani, Adams, Tamagan y Moghaddam, 2004). El MPEP podría estimular el sistema de DA al activar los receptores de glicina (Chau et al., 2011) o al inhibir la actividad de la monoamino oxidasa A (MAO-A) (Schmidt y Pierce, 2010). Estas acciones sobre el sistema de DA podrían explicar por qué el MPEP aumenta los efectos de la cocaína y también produce una reinstauración cruzada, como se ha observado en este estudio.

Además, los resultados de este estudio han mostrado diferencias de sexo en el CPL inducido por cocaína. Ratones machos mostraron una preferencia condicionada inducida por la cocaína (20 mg/kg) más alta que las hembras, dado que pasaron significativamente más tiempo en el compartimento emparejado con droga en la prueba Post-C. Esta diferencia de sexo en el paradigma CPL, que no había sido observado en estudios anteriores (Bobzean, Dennis, Addison y Perrotti, 2010; Hilderbrand y Lasek, 2014; Mateos-García et al., 2015), puede deberse al número elevado de sujetos usados por grupo ($n > 30$). No obstante, esta preferencia más alta en los machos también se observó en el número más elevado de reinstauración en la preferencia condicionada con dosis de cocaína menores. Estos resultados parecen acordes con otros resultados que mostraron que los machos necesitan más tiempo para extinguir el CPL inducido por cocaína que sus contrapartes hembras (Hilderbrand y Lasek, 2014). El estudio de las diferencias por sexo es un campo emergente (Bobzean, Dennis y Perrotti, 2014), y estas diferencias se han observado en cada fase del proceso de adicción. Tienen robustez y fiabi-

lidad, se han observado en especies diferentes, tales como roedores y humanos, pero dependen de muchos factores (Carroll y Lynch, 2016). En general, es más probable que las diferencias por sexo se observen bajo algunas condiciones determinadas, tales como menor dosis de la droga o, en este caso, con un número elevado de sujetos evaluados (Hilderbrand y Lasek, 2014).

Se ha sugerido una acción potencialmente terapéutica de los moduladores alostéricos negativos, como MPEP (Mihov y Hasler, 2016), porque esta droga reduce la autoadministración de cocaína en dosis que no impiden la autoadministración de alimentación. De manera específica, el MPEP atenuó, de forma significativa, la reinstauración de la búsqueda de cocaína en el paradigma de autoadministración tanto cuando estaba inducido por claves asociadas con la droga (Backstrom y Hyytia, 2006; Li et al., 2018) como por una inyección de *priming* con cocaína (Kumaresan et al., 2009; Lee, Platt, Rowlett, Adewale y Spealman, 2005; Li et al., 2018), sin afectar los refuerzos naturales, tales como la comida o la sacarosa (Herzig et al., 2005). Parece ser que su acción sobre él subyacen estos resultados, porque la administración de MPEP directamente al NAcc atenuó la reinstauración de la búsqueda de droga inducida por *priming* de cocaína (Schmidt et al., 2015). Es conocido el papel del sistema glutamatérgico en la reinstauración de la conducta de búsqueda de drogas cuando fue inducida por *priming* de cocaína. La estimulación de las neuronas piramidales glutamatérgicas desde el córtex prefrontal medial hasta el NAcc parece promover la reinstauración de la búsqueda de droga cuando fue inducida por *priming* de cocaína (Schmidt y Pierce, 2010). De manera específica, los receptores mGlu5 presentes en el NAcc han sido implicados en los efectos de recompensa de la cocaína (Pomierny-Chamiólo et al., 2014; 2017; Li et al., 2018). Recientemente, se ha mostrado que la reducción de la autoadministración de cocaína inducida por MPEP está asociada con el aumento del glutamato extracelular en el NAcc mediante un mecanismo retrógrado de los receptores eCB-CB1. Por tanto, se especula que un mecanismo presináptico glutamato/CB1 puede ser la causa de los efectos terapéuticos anti-cocaína de los antagonistas mGluR5 en modelos de recaída a las drogas con animales (Li et al., 2018). No obstante, el uso de MPEP como tratamiento para la adicción parece ser no recomendable, posiblemente debidos a su acción como antagonista de los receptores NMDA y como inhibidor de la monoamino oxidasa A (Schmidt y Pierce, 2010). Es más, estudios que usan el paradigma CPL parecen demostrar la falta de eficiencia de MPEP para disminuir la conducta de búsqueda de droga, a la vez de aumentar los efectos de recompensa de las drogas, como sugieren nuestros resultados con cocaína. Esto también parece apoyar la hipótesis, anteriormente propuesta por Van der Kam et al. (2009a; 2009b), que el MPEP reduce la autoadministración de drogas adictivas por su acción reforzante.

En conclusión, nuestros resultados han mostrado que no solo el MPEP no solo no reduce los efectos asociativos de cocaína con claves del entorno en el CPL, sino que, en realidad, los aumenta. Este efecto de refuerzo no solo se limita a la cocaína, dado que parece afectar a otras drogas de abuso con mecanismos diferentes (Rutten et al., 2011), y también parece ser capaz de inducir el CPL de por sí (Van der Kam et al., 2009b). Por tanto, estos hallazgos no apoyan el uso de moduladores alostéricos negativos mGluR5, o al menos de MPEP, para el tratamiento contra la recaída a la cocaína.

Agradecimientos



Deseamos expresar nuestra gratitud a Guillermo Chuliá por editar este manuscrito. Este estudio ha recibido las siguientes ayudas a la investigación: Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), Dirección General de Investigación, PSI2014-51847-R, PSICO2015-69649-R; Instituto de Salud Carlos III, Red de Trastornos Adictivos (RTA) RD16/0017/0007 y Unión Europea, Fondos FEDER “una manera de hacer Europa”.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.

Referencias

- Aguilar, M.A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2009). Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Research Review*, 59, 253-277. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.08.002.
- Backstrom, P. y Hyytia, P. (2006). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonism attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology*, 31, 778-786. doi:10.1038/sj.npp.1300845.
- Backstrom, P. y Hyytia, P. (2007). Involvement of AMPA/kainate, NMDA, and mGlu5 receptors in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 192, 571-580. doi:10.1007/s00213-007-0753-8.
- Backstrom, P., Bachteler, D., Koch, S., Hyytia, P. y Spanagel, R. (2004). mGluR5 antagonist MPEP reduces ethanol-seeking and relapse behavior. *Neuropsychopharmacology*, 29, 921-928. doi:10.1038/sj.npp.1300381.
- Bespalov, A. Y., Dravolina, O. A., Sukhanov, I., Zakharaeva, E., Blokhina, E., Zvartau, E., ... Markou, A. (2005). Metabotropic glutamate receptor (mGluR5) antagonist MPEP attenuated cue- and schedule-induced reinstatement of nicotine self-administration behavior in rats.

- Neuropharmacology*, 49, Suppl 1, 167-178. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.06.007.
- Blanco-Gandía, M. C., Aguilar, M. A., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2018). Reinstatement of Drug-seeking in Mice Using the Conditioned Place Preference Paradigm. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 136, 56983. doi: 10.3791/56983.
- Bobzean, S. A., Dennis, T. S., Addison, B. D. y Perrotti, L. I. (2010). Influence of sex on reinstatement of cocaine-conditioned place preference. *Brain Research Bulletin*, 83, 331-336. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.09.003.
- Bobzean, S. A., Dennis, T. S. y Perrotti, L. I. (2014). Acute estradiol treatment affects the expression of cocaine-induced conditioned place preference in ovariectomized female rats. *Brain Research Bulletin*, 103, 49-53. doi:10.1016/j.brainresbull.2014.02.002.
- Bracci, A., Daza-Losada, M., Aguilar, M., De Feo, V., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2013). A methanol extract of brugmansia arborea affects the reinforcing and motor effects of morphine and cocaine in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 482976. doi:10.1155/2013/482976.
- Brown, R. M., Mustafa, S., Ayoub, M. A., Dodd, P. R., Pflieger, K. D. y Lawrence, A. J. (2012). mGlu5 receptor functional interactions and addiction. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 84, 1-9. doi:10.3389/fphar.2012.00084.
- Carroll, M. E. y Lynch, W. J. (2016). How to study sex differences in addiction using animal models. *Addiction Biology*, 21, 1007-1029. doi:10.1111/adb.12400.
- Chau, P., Soderpalm, B. y Ericson, M. (2011). The mGluR5 antagonist MPEP elevates accumbal dopamine and glycine levels; interaction with strychnine-sensitive glycine receptors. *Addiction Biology*, 16, 591-599. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00343.x.
- Cleva, R. M. y Olive, M. F. (2012). mGlu receptors and drug addiction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 1, 281-295.
- EMCDDA. (2016). European Drug Report 2016: Trends and Developments. ISBN: 978-92-9168-890-6.
- Gasparini, F., Lingenhöhl, K., Stoehr, N., Flor, P. J., Heinrich, M., Vranesic, I., ... Kuhn, R. (1999). 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology*, 38, 1493-1503. doi:10.1016/S0028-3908(99)00082-9.
- Georgiou, P., Zanos, P., Ehteramy, M., Hourani, S., Kitchen, I., Maldonado, R. y Bailey, A. (2015). Differential regulation of mGlu5 R and MOPr by priming- and cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behaviour in mice. *Addiction Biology*, 20, 902-912. doi:10.1111/adb.12208.
- Herzig, V., Capuani, E. M., Kovar, K. A. y Schmidt, W. J. (2005). Effects of MPEP on expression of food, MDMA- or amphetamine-conditioned place preference in rats. *Addiction Biology*, 10, 243-249. doi: 10.1080/13556210500223272
- Homayoun, H., Stefani, M. R., Adams, B. W., Tamagan, G. D. y Moghaddam, B. (2004). Functional interaction between NMDA and mGLU5 receptors: Effects on working memory, instrumental learning, motor behaviors, and dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1259-1269. doi:10.1038/sj.npp.1300417.
- Hilderbrand, E. R. y Lasek, A. W. (2014). Sex differences in cocaine conditioned place preference in C57BL/6J mice. *Neuroreport*, 25, 105-109. doi:10.1097/WNR.0000000000000053.
- Keck, T. M., Zou, M. F., Bi, G. H., Zhang, H. Y., Wang, X. F., Yang, H. J., ... Newman, A. H. (2014). A novel mGluR5 antagonist, MFZ 10-7, inhibits cocaine-taking and cocaine-seeking behavior in rats. *Addiction Biology*, 19, 195-209. doi:10.1111/adb.12086.
- Kumaresan, V., Yuan, M., Yee, J., Famous, K. R., Anderson, S. M., Schmidt, H. D. y Pierce, R. C. (2009). Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists attenuate cocaine priming- and cue-induced reinstatement of cocaine seeking. *Behavioral Brain Research*, 202, 238-244. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.039.
- Lee, B., Platt, D. M., Rowlett, J. K., Adewale, A. S. y Spealman, R. D. (2005). Attenuation of behavioral effects of cocaine by the Metabotropic Glutamate Receptor 5 Antagonist 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine in squirrel monkeys: comparison with dizocilpine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312, 1232-1240. doi:10.1124/jpet.104.078733
- Li, X., Peng, X. Q., Jordan, C. J., Li, J., Bi, G. H., He, Y., ... Xi, Z. X. (2018). mGluR5 antagonism inhibits cocaine reinforcement and relapse by elevation of extracellular glutamate in the nucleus accumbens via a CB1 receptor mechanism. *Scientific Reports*, 8, 3686. doi:10.1038/s41598-018-22087-1.
- Manzanedo, C., Aguilar, M. A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2001a). Conditioned place preference paradigm could be a model of relapse to opiates. *Neuroscience Research Communications*, 28, 23-29.
- Manzanedo, C., Aguilar, M. A., Rodríguez-Arias, M. y Miñarro, J. (2001b). Effects of dopamine with different blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Behavioral Brain Research*, 121, 189-197. doi:10.1016/S0166-4328(01)00164-4.
- Manzanedo, C., Aguilar, M. A., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2011). Effects of CNQX and MPEP on sensitization to the rewarding effects of morphine. *European Journal of Pharmacology*, 654, 42-46. doi:10.1016/j.ejphar.2010.11.037.
- Mateos-García, A., Manzanedo, C., Rodríguez-Arias, M., Aguilar, M. A., Reig-Sanchis, E., Navarro-Francés, C. I., ... Arenas, M. C. (2015). Sex differences in the long-lasting consequences of adolescent ethanol exposure for the

- rewarding effects of cocaine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 232, 2995-3007. doi:10.1007/s00213-015-3937-7.
- McReynolds, J. R., Peña, D. F., Blacktop J. M. y Mantsch J. R. (2014). Neurobiological mechanisms underlying relapse to cocaine use: contributions of CRF and noradrenergic systems and regulation by glucocorticoids. *Stress*, 17:1, 22-38. doi:10.3109/10253890.2013.872617.
- Mihov, Y. y Hasler, G. (2016). Negative allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors subtype 5 in addiction: a therapeutic window. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19, 1-11. doi:10.1093/ijnp/pyw002.
- Olive, M. F. (2009). Metabotropic glutamate receptor ligands as potential therapeutics for addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 2, 83-98. doi:10.2174/1874473710902010083.
- Pomierny-Chamiolo, L., Miszkiel, J., Frankowska, M., Bystrowska, B. y Filip M. (2017). Cocaine self-administration, extinction training and drug-induced relapse change metabotropic glutamate mGlu5 receptors expression: Evidence from radioligand binding and immunohistochemistry assays. *Brain Research*, 1655, 66-76. doi:10.1016/j.brainres.2016.11.014.
- Pomierny-Chamiolo, L., Rup, K., Pomierny, B., Niedzielska, E., Kalivas, P. W. y Filip, M. (2014). Metabotropic glutamatergic receptors and their ligands in drug addiction. *Pharmacology & Therapeutics*, 142, 281-305. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.
- Popik, P. y Wrobel, M. (2002). Morphine conditioned reward is inhibited by MPEP, the mGluR5 antagonist. *Neuropharmacology*, 43, 1210-1217. doi:10.1016/S0028-3908(02)00309-X.
- Rodríguez-Arias, M., Castillo, A., Daza-Losada, M., Aguilar, M. A. y Miñarro, J. (2009). Effects of extended cocaine conditioning in the reinstatement of place preference. *Physiology & Behavior*, 96, 620-630. doi:10.1016/j.physbeh.2008.
- Rutten, K., Van der Kam, E. L., De Vry, J., Bruckmann, W. y Tzschentke, T. M. (2011). The mGluR5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) potentiates conditioned place preference induced by various addictive and non-addictive drugs in rats. *Addiction Biology*, 16, 108-115. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00235.x.
- Sanchis-Segura, C. y Spanagel, R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction Biology*, 11, 2-38. doi:10.1111/j.1369-1600.2006.00012.x.
- Schmidt, H. D. y Pierce, R. C. (2010). Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 35-75. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05144.x.
- Schmidt, H. D., Kimmey, B. A., Arreola, A. C. y Pierce, R. C. (2015). Group I metabotropic glutamate receptor-mediated activation of PKC gamma in the nucleus accumbens core promotes the reinstatement of cocaine seeking. *Addiction Biology*, 20, 285-296. doi:10.1111/adb.12122.
- Titomanlio, F., Manzanedo, C., Rodríguez-Arias, M., Mattioli, L., Perfumi, M., Miñarro, J. y Aguilar, M. A. (2013). *Rhodiola rosea* impairs acquisition and expression of conditioned place preference induced by cocaine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 697632. doi:10.1155/2013/697632.
- Tzschentke, T. M. (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addiction Biology*, 12, 227-462. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2007.00070.x
- Van der Kam, E. L., De Vry, J. y Tzschentke, T. M. (2009a). 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) potentiates ketamine and heroin reward as assessed by acquisition, extinction, and reinstatement of conditioned place preference in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 606, 94-101. doi:10.1016/j.ejphar.2008.12.042.
- Van der Kam, E. L., De Vry, J. y Tzschentke, T. M. (2009b). The mGlu5 receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine (MPEP) supports intravenous self-administration and induces conditioned place preference in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 607, 114-20. doi:10.1016/j.ejphar.2009.01.049.

Atención visual hacia el etiquetado de bebidas alcohólicas: un estudio exploratorio basado en *eye-tracking*

Visual attention to alcohol labels: an exploratory eye-tracking experiment

CARLOS SILLERO-REJON^{*,**,***}, OLIVIA MAYNARD^{*,**,***}, JOSÉ-ÁNGEL IBÁÑEZ-ZAPATA^{***}.

* Centro de Estudios sobre Tabaco y Alcohol del Reino Unido, Escuela de Ciencias Psicológicas. Universidad de Bristol. Reino Unido. ** Unidad de Epidemiología Integrativa (IEU) MRC. Universidad de Bristol. Reino Unido. *** Departamento de Marketing e Investigación de Mercados. Universidad de Granada. España.

Resumen

El actual etiquetado de bebidas alcohólicas pasa desapercibido por los consumidores. Además, la legislación europea exige a la industria de bebidas alcohólicas de incluir advertencias sanitarias en sus envases. Este estudio pretende explorar cómo el tamaño, el diseño y el contenido alcohólico de las bebidas influyen en la atención visual prestada al etiquetado de la graduación alcohólica; y cómo el tamaño y el contenido alcohólico influyen en la atención visual prestada hacia una advertencia sanitaria. Usando un diseño experimental, se monitorizaron los movimientos oculares de 64 participantes mientras visualizaban envases de cerveza con diferente graduación (0,4%, 4,6% vs. 15%). Se midió el número de fijaciones hacia el etiquetado de la graduación alcohólica, manipulando su tamaño y el diseño como factores inter-sujetos. En los envases presentados a la mitad de los participantes se incluyó una advertencia sanitaria, manipulando su tamaño como factor inter-sujeto. Los resultados muestran claras evidencias estadísticas de que el número de fijaciones es superior cuando la graduación alcohólica se muestra con un mayor tamaño y mediante un semáforo nutricional. Asimismo, los resultados relevan un mayor número de fijaciones hacia la advertencia sanitaria cuando esta tiene un tamaño mayor y obtiene diferentes niveles de atención visual dependiendo de la graduación alcohólica del envase. En conclusión, el estudio pone de manifiesto que el actual etiquetado de los envases de bebidas alcohólicas es insuficiente para captar la atención de los consumidores y sugiere que, si se persigue lograr un incremento de la atención prestada, el etiquetado debe mostrarse con un mayor tamaño y con un diseño gráfico.

Palabras clave: Alcohol; Etiquetado; Advertencia; Atención; *Eye-tracking*.

Abstract

Current alcohol labelling goes unnoticed by consumers. In addition, EU legislation does not obligate the alcohol industry to include any health warning labels on alcohol packagings. This study aims to explore how the size and design of alcohol by volume (ABV) labels, along with the alcohol strength presented on these labels, influence visual attention toward them. We also examine how label size and alcohol strength influence visual attention toward a health warning label on alcoholic beverages. Using an experimental human laboratory design, we tracked the eye-movements of 64 participants while they viewed beers with different ABV (0.4%, 4.6% vs. 15%). We measured the number of fixations toward ABV labelling which varied in size and design (text-only vs. traffic light). A health warning label was also included on the beers for half of the participants and size was manipulated as a between-subject factor. Results showed strong evidence that the number of fixations was higher when the ABV labels were larger and used a traffic light system. Likewise, we found a higher number of fixations toward larger health warning labels and differences in visual attention depending on the ABV content presented. In conclusion, this study indicates that current alcohol labelling is insufficient to draw the attention of consumers and suggests that future alcohol labelling must be larger and with a graphic design to attract attention.

Key Words: Alcohol; Labelling; Health warning; Attention; *Eye-tracking*.

Recibido: Junio 2018; Aceptado: Enero 2019.

Enviar correspondencia a: Carlos Sillero-Rejon. Office 5D11. The Priory Road Complex, Priory Road, Clifton BS8 1TU. +44 (0) 117 3317495. E-mail: cs16092@bristol.ac.uk.

El alcohol es la tercera causa de morbilidad y mortalidad en la Unión Europea (UE), y Europa es la región del mundo con el mayor consumo de alcohol (Anderson, Moller, Galea, y World Health Organization, 2012). A pesar de ello, la legislación de la UE solo requiere la inclusión de etiquetas que muestren el volumen de alcohol y no obliga a insertar advertencias sanitarias en los envases de bebidas alcohólicas (Farke, 2011). En España, lugar donde se llevó a cabo este estudio, el volumen de alcohol suele mostrarse de forma pequeña, mediante solo texto y suele encontrarse en el dorso del producto; cumpliendo, así, con los requisitos mínimos impuestos por la legislación actual (Parlamento Europeo y del Consejo, 2011); mientras que las advertencias sanitarias son implementadas de forma voluntaria (Farke, 2011). Por tanto, este etiquetado no suele ser identificado con facilidad, ya que suele ocupar poco espacio y rara vez incluye componentes gráficos o es actualizado con periodicidad (Wilkinson y Room, 2009). En otros países europeos, como el Reino Unido, las empresas productoras de alcohol se comprometieron a etiquetar sus bebidas alcohólicas con información para un consumo responsable. No obstante, los estudios muestran que los consumidores prestan poca atención a este etiquetado voluntario (Kersbergen y Field, 2017). La literatura sugiere que un mayor tamaño de estas etiquetas tendría el potencial de atraer mayores niveles de atención (Farke, 2011; Kersbergen y Field, 2017; Truitt et al., 2002). Aunado a ello, un aumento de su visibilidad mediante diseños gráficos, lo cual es infrecuente en Europa (Wilkinson et al., 2009), podría atraer y mantener la atención, como se ha demostrado en las investigaciones sobre el etiquetado en la industria alimentaria (Graham, Orquin y Visschers, 2012). Por otra parte, se ha sugerido incluir advertencias sanitarias en los envases de bebidas alcohólicas similares a las que ya se usan en los envases de tabaco (Thomson, Vandenberg y Fitzgerald, 2012), dada su efectividad a la hora de cambiar el comportamiento (Hammond, 2011) y al comunicar los riesgos adheridos al consumo de tabaco (Noar et al., 2015). Recientemente, Blackwell, Drax, Attwood, Munafó y Maynard (2018) concluyeron que se podría optimizar las etiquetas que muestran las unidades del alcohol para una mejor comprensión del contenido de alcohol y, además, sugirieron que se debería incluir una advertencia sanitaria junto a este etiquetado para una mayor comprensión de los riesgos que conlleva el consumo alcohol y para disuadir conductas asociadas a un consumo de riesgo.

El presente estudio pretende explorar el nivel de atención visual hacia una serie de diferentes etiquetas del volumen de alcohol y hacia una advertencia sanitaria en los envases de bebidas alcohólicas. Como principal hipótesis se plantea que unas etiquetas más grandes (tanto para el volumen de alcohol como para la advertencia sanitaria) y la inclusión de un componente gráfico, como un semá-

foro nutricional (para el volumen de alcohol) frente a la información mostrada mediante solo texto, aumentarán los niveles de atención visual. También se considera que el nivel de atención visual hacia estas etiquetas aumentará a medida que la bebida contenga una mayor cantidad de alcohol, especialmente si se utiliza un semáforo nutricional para mostrar el volumen de alcohol.

Métodos

Diseño

Esta investigación fue realizada mediante una serie de experimentos en laboratorio. A través de la monitorización de los movimientos oculares de los participantes se midió los niveles de atención visual hacia las diferentes etiquetas del volumen de alcohol de las cuales se manipularon su tamaño (pequeño vs. grande) y su diseño (texto vs. semáforo nutricional) como factores inter-sujetos y la graduación alcohólica (0,4%, 4,6% vs. 15%) como factor intra-sujeto. Para medir la atención visual hacia la advertencia sanitaria, una submuestra, compuesta por la mitad de los participantes, también visualizó una advertencia sanitaria en los envases de las bebidas alcohólicas de la que se manipuló su tamaño (pequeño vs. grande) como factor inter-sujeto y la graduación alcohólica de la bebida (0,4%, 4,6% vs. 15%) como factor intra-sujeto.

Materiales y mediciones

Estímulos. Cuatro tipos de estímulos fueron creados para mostrar las etiquetas del volumen de alcohol como combinación de los distintos factores inter-sujetos (diseño y tamaño): 1) texto, pequeño; 2) texto, grande; 3) semáforo nutricional, pequeño y 4) semáforo nutricional, grande. Posteriormente fueron incluidos en los envases de botellas de cerveza. Para los estímulos con solo texto, la información sobre el volumen de alcohol se presentó como: 'ALC. 0,4% VOL.', 'ALC. 4,6% VOL.' o 'ALC. 15% VOL.'. Para los estímulos mostrados mediante semáforo nutricional, se usaron tres colores diferentes además del texto: verde para 0,4%, amarillo para 4,6% y rojo para 15%, también se incluyeron las palabras «bajo», «medio» y «alto», respectivamente. Para la mitad de los participantes, los envases de cerveza también contenían una advertencia sanitaria con el texto: «El alcohol daña tu cuerpo y tu mente». Se crearon dos tipos de advertencias sanitarias manipulando su tamaño: 1) pequeña y 2) grande. Todas estas etiquetas fueron insertadas en tres botellas de cerveza diferentes que, a su vez, se emplazaron en tres anuncios publicitarios de revista sobre las cervezas. Por tanto, se diseñaron un total de 24 botellas de cerveza completamente originales para mostrar las diferentes combinaciones de los estímulos. La Figura 1 muestra algunos ejemplos de los estímulos. El Material Complementario incluye más ejemplos de los estímulos.



Figura 1. Ejemplos de los estímulos. A la izquierda, una botella original de cerveza de 4,6% con una etiqueta de alcohol por volumen pequeña de solo texto. En el centro, una botella original de cerveza de 0,4% con una etiqueta de alcohol por volumen grande y con semáforo nutricional. A la derecha, una botella original de cerveza de 15% con una etiqueta de alcohol por volumen grande y con semáforo nutricional; además, una advertencia sanitaria grande.

Atención visual. Se monitorizaron los movimientos oculares de los participantes mediante el equipo Tobii T120, un dispositivo de seguimiento ocular con una pantalla de 17" y frecuencia de 120 Hz. Los movimientos oculares se midieron mediante dos cámaras binoculares de rayos infrarrojos ubicadas debajo de la pantalla del ordenador. Mediante *software* Tobii Studio se extrajeron el número de fijaciones hacia las etiquetas.

Otras medidas. Para fines descriptivos, los participantes también completaron el Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT) (Saunders, Aasland, Babor, Fuente y Grant, 1993). Usando este cuestionario con 10 ítems, se evaluó el consumo de alcohol, el patrón de consumo y los problemas relacionados con el consumo de alcohol de los participantes (α Cronbach = 0,63).

Procedimiento

Los participantes debían de tener una edad comprendida entre los 18-30 años y ser hispanohablantes nativos. Fueron reclutados entre los estudiantes y los empleados de la Universidad de Granada (España) y voluntarios de la población en general. Los participantes potencialmente aptos fueron invitados a participar en el estudio. En el momento del experimento, después de leer una hoja informativa, los participantes firmaron su consentimiento y completaron una serie de preguntas demográficas para conocer su edad, sexo, estado civil y nivel de estudios. Mediante una lista previamente aleatorizada, los participantes fueron asignados a uno de los cuatro diferentes grupos experimentales (para determinar el tamaño y el diseño de las etiquetas que posteriormente visualizarían) y si formaban parte de la submues-

tra o del grupo de control para el estudio de la advertencia sanitaria. Posteriormente, los participantes completaron el experimento de *eye-tracking* precedido por una calibración de nueve puntos. El experimento de *eye-tracking* consistía en que los participantes tenían que visualizar una copia electrónica de la revista "Los Rolling Stones". Un total de 14 páginas fueron mostradas de forma individual en una pantalla de 17" TFT con 120x1024 pixeles. Tres de estas 14 páginas eran en los tres anuncios donde las cervezas fueron insertadas respectivamente según su graduación alcohólica (0,4%, 4,6%, y 15%). Estas tres páginas fueron mostradas de forma aleatoria durante el experimento. Para asegurar que los participantes se implicaban en el experimento de *eye-tracking*, se les pidió previamente que presentaran la mayor atención posible al contenido de la revista; ya que, al finalizar, participarían en una actividad de recuerdo. Después de terminar el experimento de *eye-tracking*, los participantes tomaron parte en la actividad de recuerdo similar al ejercicio de *masked-recall* de Thomsen y Fulton (2007) y completaron el cuestionario AUDIT.

Análisis estadístico

Para las etiquetas del volumen de alcohol, se llevó a cabo un modelo mixto ANOVA de 2 (tamaño: pequeño vs. grande) x 2 (diseño: texto vs. semáforo nutricional) x 3 (graduación alcohólica: 0,4%, 4,6% vs. 15%) para el número de fijaciones hacia las etiquetas. Para la advertencia sanitaria, se realizó un modelo mixto ANOVA de 2 (tamaño: pequeño vs. grande) x 3 (graduación alcohólica: 0,4%, 4,6% vs. 15%) para el número de fijaciones hacia la advertencia. Los datos de la actividad de recuerdo no fueron analizados al no formar parte del diseño del estudio.

Resultados

Participantes

Un total de 64 participantes (52% mujeres; edad = 21; 100% solteros; 61% con estudios secundarios) completaron el experimento. Los participantes obtuvieron una puntuación media en el cuestionario AUDIT de 11,17 (DT = 3,48), lo que indica un consumo de alcohol por encima de los límites de un consumo de bajo riesgo (Anderson, Cremona, Paton, Turner y Wallace, 1993; Babor, Higgins-Biddle, Saunders y Monteiro, 2001). La submuestra para evaluar la advertencia sanitaria estuvo compuesta por 32 participantes.

Atención visual

En comparación con las etiquetas del volumen de alcohol más pequeñas, las etiquetas más grandes obtuvieron mayores niveles de atención visual ($F_{(1,64)} = 41,99$, $\eta^2 = 0,41$, $p < ,001$). Aunado a ello, también se halló un aumento en el número de fijaciones mediante el uso del semáforo nutricional ($F_{(1,64)} = 10,50$, $\eta^2 = 0,41$, $p = ,002$) en comparación con el diseño de solo texto. Se halló una evidencia estadística suficiente para la interacción entre tamaño y diseño ($F_{(1,64)} = 4,67$, $\eta^2 = 0,072$, $p = ,035$), de tal manera que la atención visual aumentó cuando el etiquetado del volumen de alcohol se mostraba con un mayor tamaño y mediante un semáforo nutricional. Por último, no se encontró una evidencia estadística clara para una diferencia en el número de fijaciones diferente según los distintos niveles de graduación alcohólica ($F_{(2,64)} = 1,81$, $\eta^2 = 0,03$, $p = ,17$) o para el efecto interacción entre la graduación alcohólica y el diseño ($F_{(2,64)} = 0,85$, $\eta^2 = 0,08$, $p = ,54$). La Tabla 1 muestra los resultados.

Con una evidencia estadística clara, se observó que el tamaño de la advertencia sanitaria tuvo un efecto positivo

sobre el número de fijaciones ($F_{(1,32)} = 15,18$, $\eta^2 = ,34$, $p < ,001$). También se halló un efecto de la graduación alcohólica sobre el nivel de atención visual ($F_{(2,32)} = 7,52$, $\eta^2 = 0,20$, $p = ,001$): las advertencias ubicadas en los envases con una graduación alcohólica de 4,6% obtuvieron el mayor número de fijaciones, seguido por el envases con 15%, y finalmente los envases con una graduación del 0,4%.

Discusión

Desde el conocimiento de los investigadores, esta es la primera investigación que examina cómo mejorar el etiquetado del alcohol en España, y uno de los pocos a nivel mundial que usa para ello medidas objetivas como es el seguimiento ocular. Como sugieren tanto este estudio como la literatura publicada previamente, el etiquetado de alcohol en Europa, que con frecuencia es implementado por la industria del alcohol de manera voluntaria, es insuficiente. Nuestro estudio muestra que, en España, como en la mayoría de los países europeos donde las etiquetas del volumen de alcohol son pequeñas y con solo texto, estas etiquetas atraen bajos niveles de atención. Incrementando el tamaño y usando un semáforo nutricional, las etiquetas del volumen de alcohol serían capaces de atraer mayores niveles de atención. Investigaciones previas apoyan estos resultados (Blackwell et al., 2018; Farke, 2011; Graham et al., 2012; Kersbergen y Field, 2017). En España, como en la mayoría de los países europeos, las bebidas alcohólicas no están obligadas a incluir advertencias sanitarias acerca de los riesgos del consumo de alcohol (Farke, 2011), a pesar de su potencial para comunicar los perjuicios asociados al consumo de alcohol y para disuadir patrones de consumo de riesgo entre los consumidores (Blackwell et al., 2018). En cuanto a la posibilidad de incluir este tipo de adverten-

Tabla 1. Número de fijaciones

Etiqueta de alcohol por volumen	Total (n = 64)	Tamaño		Diseño		
		Pequeño (n = 32)	Grande (n = 32)	Texto (n = 32)	Semáforo (n = 32)	
0,4%	0,97 (1,48)	0,38 (0,61)	1,56 (1,83)	0,47 (0,72)	1,47 (1,85)	
Graduación alcohólica	4,6%	0,81 (1,18)	0,34 (0,55)	1,28 (1,44)	0,50 (0,80)	1,06 (1,44)
	15%	1,16 (1,39)	0,34 (0,60)	1,97 (1,49)	0,97 (1,40)	1,34 (1,38)
Total	0,98 (1,32)	0,35 (0,59)	1,60 (1,59)	0,67 (,97)	1,29 (1,56)	

Etiqueta de advertencia sanitaria	Total (n = 32)	Tamaño		
		Pequeño (n = 16)	Grande (n = 16)	
0,4%	1,81 (1,75)	1,38 (1,50)	2,25 (1,91)	
Graduación alcohólica	4,6%	3,47 (3,34)	1,63 (1,93)	5,31 (3,48)
	15%	2,41 (2,56)	1,00 (1,26)	3,81 (2,79)
Total	2,56 (2,55)	1,33 (1,56)	3,79 (2,72)	

Nota. Número medio de fijaciones a la etiqueta del volumen de alcohol según tamaño (pequeño vs. grande), diseño (solo texto vs. semáforo nutricional) y graduación alcohólica (0,4%, 4,6% y 15%), y número medio de fijaciones a la advertencia sanitaria según tamaño (pequeño vs. grande) y graduación alcohólica (0,4%, 4,6% y 15%). Las desviaciones típicas aparecen entre paréntesis.

cias sanitarias en los envases de alcohol, los datos de esta investigación sugieren que las advertencias deberían de ser mostradas lo suficientemente grandes como para poder atraer la atención de los consumidores.

Estudios previos han demostrado una clara influencia de los factores relacionados con las características básicas del estímulo (factores *bottom-up*) en la atención, principalmente de forma involuntaria (Wedel y Pieters, 2008). Esto explicaría en gran medida los resultados obtenidos: al aumentar el tamaño de los estímulos y al incluir el diseño de un semáforo nutricional se cambiaron las características básicas de los estímulos lo que, como se esperaba, produjo un aumento en la atención prestada a los mismos. No obstante, esto no explicaría por qué la advertencia sanitaria obtuvo los mayores niveles de atención visual en los envases con una graduación alcohólica de 4,6%. Es probable que otros factores, relacionados con el individuo (factores *top-down*), también jueguen un papel importante. Por ejemplo, investigaciones previas sobre tabaco hallaron que los fumadores evitan de manera activa prestar atención a las advertencias sanitarias en los envases (Maynard et al., 2014). Una mayor investigación es necesaria en esta dirección.

Como un estudio preliminar que explora el impacto del etiquetado del alcohol en la atención visual, existen ciertas limitaciones. Primero, esta investigación fue realizada en España, donde los sistemas de unidades de bebida estándar para mostrar el contenido de alcohol no se aplican. De tal manera que no se pudo examinar el impacto de dichos sistemas sobre la atención visual. Segundo, solo se evaluó la inclusión de un solo tipo de advertencia sanitaria en una submuestra del estudio; por tanto, los resultados relacionados con este estímulo han de ser interpretados con cautela. Investigaciones futuras deben explorar un mayor rango de advertencias diferentes, incluyendo el riesgo de consumir alcohol durante el embarazo y otros tipos de mensajes. También hay limitaciones inherentes debido a la edad de los participantes y al tipo de bebida alcohólica usada. Estas pueden limitar extrapolar los resultados a otras poblaciones u otras bebidas alcohólicas. Por último, aunque la atención es el primer paso en el procesamiento de las etiquetas, estudios futuros deberían examinar como la atención visual se relaciona con la conducta final del consumo de alcohol.

A pesar de estas limitaciones, existen importantes implicaciones. Como el primer estudio que examina el etiquetado de las bebidas alcohólicas en España, los resultados sugieren que las etiquetas actuales (pequeñas y con solo texto) pasan relativamente desapercibidas por los consumidores. Investigaciones previas han mostrado que el entorno urbano de Cataluña promueve el consumo de alcohol al estar caracterizado por su alta disponibilidad, por lo que serían necesarias mejoras en la legislación que pudieran permitir cambiar su imagen social (Villalbi et al., 2019). Esto es particularmente importante dado los fracasos por conseguir acuerdos volun-

tarios con la industria del alcohol y la recomendación de mayor legislación sobre el etiquetado de bebidas alcohólicas (European Union Committee, 2015). En este contexto, recientemente en España se han llevado a cabo importantes esfuerzos para desarrollar una nueva regulación sobre el etiquetado del alcohol (Congreso de los Diputados, 2018). Este estudio ofrece una serie de pautas para que una futura regulación sobre el etiquetado del alcohol garantice que el diseño de las etiquetas sea capaz de atraer la atención visual, incrementando su tamaño y mediante el uso de diseños gráficos como un semáforo nutricional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

Referencias

- Anderson, P., Cremona, A., Paton, A., Turner, C. y Wallace, P. (1993). The risk of alcohol. *Addiction*, 88, 1493-1508. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb03135.x.
- Anderson, P., Moller, L., Galea, G. y World Health Organization (Eds.). (2012). *Alcohol in the European Union: consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe.
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B. y Monteiro, M. G. (2001). *The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in*. 2nd ed. World Health Organization. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>.
- Blackwell, A. K. M., Drax, K., Attwood, A. S., Munafo, M.R. y Maynard, O. M. (2018). Informing drinkers: Can current UK alcohol labels be improved? *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 163-170. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.07.032.
- Congreso de los Diputados. (2018, April 24). Comisión Mixta para el Estudio del Problema de las Drogas Sesión no 10 24/04/2018. Recuperado de <http://www.congreso.es/wc/wc/audiovisualdetalledisponible?codSesion=10&-codOrgano=322&fechaSesion=24/04/2018&mp4=mp4&idLegislaturaElegida=12>.
- European Union Committee. (2015). A New EU Alcohol Strategy? Recuperado de <https://publications.parliament.uk/pa/ld201415/ldselect/1deucom/123/12302.htm>.
- Farke, W. (2011). *Health warnings and responsibility messages on alcoholic beverages—a review of practices in Europe*. Mainz Germany: German Catholic University of Applied Sciences.
- Graham, D. J., Orquin, J. L. y Visschers, V. H. M. (2012). Eye tracking and nutrition label use: A review of the literature and recommendations for label enhancement. *Food Policy*, 37, 378-382. doi:10.1016/j.foodpol.2012.03.004.

- Hammond, D. (2011). Health warning messages on tobacco products: a review. *Tobacco Control*, 20, 327–337. doi:10.1136/tc.2010.037630.
- Kersbergen, I. y Field, M. (2017). Alcohol consumers' attention to warning labels and brand information on alcohol packaging: Findings from cross-sectional and experimental studies. *BMC Public Health*, 17. doi:10.1186/s12889-017-4055-8.
- Maynard, O. M., Attwood, A., O'Brien, L., Brooks, S., Hedge, C., Leonards, U. y Munafo, M. R. (2014). Avoidance of cigarette pack health warnings among regular cigarette smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 170–174. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.01.001.
- Noar, S. M., Hall, M. G., Francis, D. B., Ribisl, K. M., Pepper, J. K. y Brewer, N. T. (2015). Pictorial cigarette pack warnings: a meta-analysis of experimental studies. *Tobacco Control*, 25, 341–354. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051978.
- Parlamento Europeo y del Consejo. Reglamento (UE) n° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n° 1924/2006 y (CE) n° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) n° 608/2004 de la Comisión, Pub. L. n° 1169, 46 (2011). Recuperado de <https://www.boe.es/doue/2011/304/L00018-00063.pdf>.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., Fuente, J. R. D. L. y Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption - II. *Addiction*, 88, 791–804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
- Thomsen, S. R. y Fulton, K. (2007). Adolescents' Attention to Responsibility Messages in Magazine Alcohol Advertisements: An Eye-Tracking Approach. *Journal of Adolescent Health*, 41, 27–34. doi:10.1016/j.jadohealth.2007.02.014.
- Thomson, L. M., Vandenberg, B. y Fitzgerald, J. L. (2012). An exploratory study of drinkers views of health information and warning labels on alcohol containers: Warning labels on alcohol containers. *Drug and Alcohol Review*, 31, 240–247. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00343.x.
- Truitt, L., Hamilton, W. L., Johnston, P. R., Bacani, C. P., Crawford, S. O., Hozik, L. y Celebucki, C. (2002). Recall of health warnings in smokeless tobacco ads. *Tobacco Control*, 11, ii59–ii63. doi:10.1136/tc.11.suppl_2.ii59.
- Villalbi, J. R., Espelt, A., Sureda, X., Bosque-Prous, M., Teixido-Compano, E., Puigcorbe, S., ... Brugal, M. T. (2019). The urban environment of alcohol: a study on the availability, promotion and visibility of its use in the neighborhoods of Barcelona. *Adicciones*, 31, 33–40. doi:10.20882/adicciones.950.
- Wedel, M. y Pieters, R. (2008). A review of eye-tracking research in marketing. En *Review of marketing research* (pp. 123-147). Emerald Group Publishing Limited.
- Wilkinson, C., Allsop, S., Cail, D., Chikritzhs, T., Daube, M., Kirby, G. y Mattick, R. (2009). Alcohol Warning Labels: Evidence of impact on alcohol consumption amongst women of childbearing age. Food Standards Australia New Zealand, Canberra.
- Wilkinson, C. y Room, R. (2009). Warnings on alcohol containers and advertisements: international experience and evidence on effects. *Drug and Alcohol Review*, 28, 426–435. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00055.x.

Fenofibrato -un agonista de PPAR α - incrementa los niveles de la alcohol deshidrogenasa hepática: implicaciones para su posible uso como una droga de aversión al etanol

Fenofibrate -a PPAR α agonist- increases alcohol dehydrogenase levels in the liver: implications for its possible use as an ethanol-aversive drug

DANIEL MUÑOZ*, MARIO RIVERA-MEZA***, OSVALDO FLORES-BASTÍAS*, **, MARÍA ELENA QUINTANILLA****, EDUARDO KARAHANIAN*, **.

* Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud. ** Centro de Investigación para el Estudio de la Conducta del Consumo de Alcohol en Adolescentes. Universidad Autónoma de Chile, Santiago. Chile. *** Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, Santiago. Chile. **** Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad de Chile, Santiago. Chile.

Resumen

Tras consumir etanol, el disulfiram incrementa los niveles de acetaldehído en sangre y genera una reacción aversiva que desalienta el consumo de alcohol. Dados los importantes efectos secundarios del disulfiram, es altamente deseable hallar otros fármacos efectivos para tratar el trastorno por uso de alcohol. Se ha reportado que administrar fenofibrato a ratas altamente bebedoras de alcohol aumenta los niveles de catalasa hepática y acetaldehído en sangre después de la administración de etanol, y disminuye el consumo voluntario de alcohol (60-70%). Este trabajo evalúa si el fenofibrato tiene un efecto adicional sobre la actividad de otras enzimas en el metabolismo del etanol que podría contribuir a generar altos niveles de acetaldehído. Se permitió a ratas macho altamente bebedoras beber voluntariamente etanol 10% durante 2 meses. Después, se les administró oralmente fenofibrato (100 mg/kg/día) o solo vehículo durante 14 días. Tras eso, se midieron los niveles hepáticos y actividades enzimáticas de alcohol deshidrogenasa (ADH1) y de aldehído deshidrogenasa (ALDH2). El fenofibrato produjo un marcado aumento en los niveles proteicos de ADH1 (396% \pm 18%, $p < .001$) y de actividad enzimática (425% \pm 25%, $p < .001$) sin alterar los niveles proteicos ni la actividad de ALDH2. Los resultados muestran que el tratamiento con fenofibrato no solo aumenta la actividad de catalasa en el hígado de ratas bebedoras de alcohol, sino que también incrementa los niveles y la actividad de ADH1, sin alterar ALDH2. Esto contribuye a explicar el notable efecto del fenofibrato en aumentar los niveles de acetaldehído en sangre en animales bebedores de alcohol, en los que se registra una marcada reducción en la ingesta de etanol.

Palabras clave: Fibrato; Receptor activado por proliferadores de peroxisomas; PPAR; Alcohol deshidrogenasa; Tratamiento trastorno por uso de alcohol.

Abstract

After ethanol consumption, disulfiram increases blood-acetaldehyde levels, generating an aversive reaction that deters alcohol drinking. Given the major secondary effects of disulfiram, finding other effective drugs to reduce alcohol consumption in individuals with alcohol-use-disorder is highly desirable. It has been reported that administering fenofibrate to high-drinking rats increases hepatic catalase levels and blood acetaldehyde after administering ethanol and a 60-70% inhibition of voluntary alcohol intake. This work evaluated whether fenofibrate has an additional effect on the activity of other ethanol-metabolizing enzymes, which could contribute to the high acetaldehyde levels generated upon administering ethanol. Male high-drinker rats were allowed to voluntarily drink 10% ethanol or water for 2 months. Subsequently, fenofibrate (100 mg/kg/day) or vehicle was administered orally for 14 days. Then, alcohol dehydrogenase (ADH1) and aldehyde dehydrogenase (ALDH2) protein levels and enzymatic activities in the livers were quantified. Fenofibrate treatment produced a marked increase in ADH1 protein levels (396% \pm 18%, $p < 0.001$) and enzymatic activity (425% \pm 25%, $p < 0.001$). Fenofibrate did not result in differences in ALDH2 activity or in ALDH2 protein levels. The studies show that treatment with fenofibrate not only increased the activity of catalase in the liver of alcohol-drinking rats, as reported earlier, but also increased the levels and enzymatic activity of ADH1, while ALDH2 remained unchanged. The increases in ADH1 contribute to explaining the remarkable effect of fenofibrate in raising blood levels of acetaldehyde in ethanol-consuming animals, in which a marked reduction of alcohol intake is recorded.

Key Words: Fibrate; Peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR; Alcohol dehydrogenase; Alcohol use disorder treatment.

Recibido: Agosto 2018; Aceptado: Noviembre 2018.

Enviar correspondencia a: Dr. Eduardo Karahanian. Instituto de ciencias biomédicas, Facultad de ciencias de la salud - Universidad Autónoma de Chile. Llano Subercaseaux 2801, 5° piso. San Miguel 8910060, Santiago - Chile. Tel: 56-223036664. E-mail: eduardo.karahanian@uaautonoma.cl.

Existen tres medicamentos aprobados para tratar el trastorno por uso de alcohol: naltrexona, acamprosato y disulfiram. A pesar de su uso a escala mundial, la eficacia de estas drogas es bastante limitada (entre 10-13%) (Maisel, Blodgett, Wilbourne, Humphreys y Finney, 2013; Skinner, Lahmek, Pham y Aubin, 2014). El disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa (ALDH2) y, por tanto, aumenta los niveles de acetaldehído en sangre en consumidores de alcohol. La rápida acumulación de acetaldehído tiene efectos disfóricos que disuaden un consumo adicional del alcohol. No obstante, el disulfiram tiene efectos secundarios importantes que limitan, de manera significativa, su uso clínico (Dupuy et al., 1995; Mark et al., 2003). Es más, el disulfiram carece de efectividad para reducir los niveles de consumo de alcohol en un porcentaje considerable de pacientes (Christensen, Moller, Ronsted, Angelo y Johansson, 1991). Un ensayo clínico reciente mostró que el disulfiram no es significativamente diferente del placebo en promover la abstinencia (Yoshimura et al., 2014).

En un intento de hallar fármacos mejores para sustituir al disulfiram en la práctica clínica, hemos evaluado el efecto de fenofibrato. Fenofibrato pertenece a la familia de moléculas sintéticas llamadas fibratos (que incluyen clofibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato, bezafibrato y fenofibrato), agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α) (Gervois, Fruchart y Staels, 2007). La activación de PPAR α en el hígado aumenta la actividad peroxisomal en este órgano, lo que causa una tasa elevada de oxidación de los ácidos grasos. En base a este efecto, los fibratos tienen un uso clínico amplio para tratar los trastornos con altos niveles de triglicéridos en sangre (Gervois et al., 2007). Otra consecuencia de esta actividad peroxisomal elevada es el aumento de los niveles hepáticos de la catalasa (Karahanian, Quintanilla, Fernandez y Israel, 2014; Rivera-Meza et al., 2017). Como ocurre con la alcohol deshidrogenasa (ADH1) y el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), la catalasa es capaz de oxidar el etanol para convertirlo en acetaldehído (Handler y Thurman, 1988a, 1988b). En estudios anteriores, mostramos que la administración de fenofibrato a ratas UChB (Universidad de Chile Bibulous) altamente bebedoras de alcohol produjo un aumento marcado (2,5 veces) de los niveles hepáticos de la catalasa, además de un aumento de 10 veces (hasta 95 μ M) de los niveles de acetaldehído en sangre cuando se administró 1 g/kg de etanol a estos animales (Karahanian et al., 2014; Rivera-Meza et al., 2017). Como consecuencia, se observó una reducción voluntaria del consumo de alcohol de 60-70% cuando se midió en 24 horas, pero la reducción aumentó a 85-90% cuando el consumo se midió en las primeras 2 horas del ciclo de oscuridad (cuando los animales beben más proporcionalmente). De manera similar, Blednov, Black, Benavidez, Stamatakis y Harris (2016) y Haile y Kosten (2017) informaron que

el fenofibrato atenuó la autoadministración de alcohol en ratones y ratas, respectivamente. Además, este efecto fue completamente dependiente de PPAR α , dado que la administración de un antagonista de PPAR α , o el uso de ratones *knockout* sin este receptor, no mostraron efecto alguno (Blednov et al., 2016)

Dados los resultados prometedores anteriores, nuestro estudio analizó si el aumento de la actividad de la catalasa era la única responsable del efecto sorprendente del fenofibrato en aumentar los niveles de acetaldehído en sangre, o si también hubieron cambios en los niveles proteicos de ADH1 o ALDH2 y/o en las actividades enzimáticas en los hígados de estos mismo animales. Para este fin, medimos la actividad hepática de ADH1 y ALDH2 y cuantificamos los niveles proteicos mediante Western blot.

Métodos

Animales

En este estudio se usaron ratas UChB altamente bebedoras, derivadas de la cepa Wistar y criadas de manera selectiva por su ingesta alta de alcohol (Quintanilla, Israel, Sapag y Tampier, 2006). Ratas macho con una edad de dos meses fueron colocadas en jaulas individuales en ambiente con temperatura y humedad controladas, sujetas a un ciclo regular de 12 horas luz/12 horas oscuridad. Durante 60 días, las ratas podían elegir entre una solución de etanol 10 % (v/v) y agua de dos tubos graduados (únicamente agua para el grupo de control). La comida (formula para ratas Mardones, Alimentos Cisternas, Santiago, Chile) estaba disponible *ad libitum* y se registró el volumen de consumo diario de agua y etanol. Después de este periodo, el consumo de etanol se estabilizó en \sim 7 g etanol/kg/día. El Comité de Bioética sobre Investigación en Animales de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile revisó y aprobó todos los procedimientos aplicados en este estudio (Protocolo CBA0767FMUCH).

Tratamiento con fenofibrato

El tratamiento con fenofibrato ya fue descrito en detalle y los datos reportados aquí fueron obtenidos de los hígados (congelados a una temperatura de -80° C) de los animales objeto de dicho informe (Rivera-Meza et al., 2017). Brevemente, tras 60 días de libre elección continuo (24 h/día) entre una solución de etanol 10 % (v/v) y agua (únicamente agua para el grupo de control), la ingesta de etanol se estabilizó en \sim 7 g/kg/día. Después, se repartieron a los animales en 4 grupos (n = 6 ratas por grupo): un grupo de etanol y un grupo de control (agua) recibieron tratamiento con fenofibrato micronizado (Fibronil, Royal Pharma, Chile) administrado vía oral como suspensión acuosa (10 mL/kg) en una dosis de 100 mg/kg/día durante 14 días consecutivos. Los otros grupos de etanol y de control recibieron tratamiento con un vehículo (agua, 10 mL/kg,

oral) durante 14 días consecutivos (Figura 1). Etanol 10% (en su caso), agua y comida fueron accesibles *ad libitum* de manera continua 24 h/día. Se registró la ingesta diaria de etanol y agua.

Cuantificación de los niveles hepáticos de ADH1 y ALDH2 mediante Western blot y actividad enzimática

Tras el tratamiento con fenofibrato, se suprimió el etanol durante 24 horas y los animales fueron sacrificados. Se

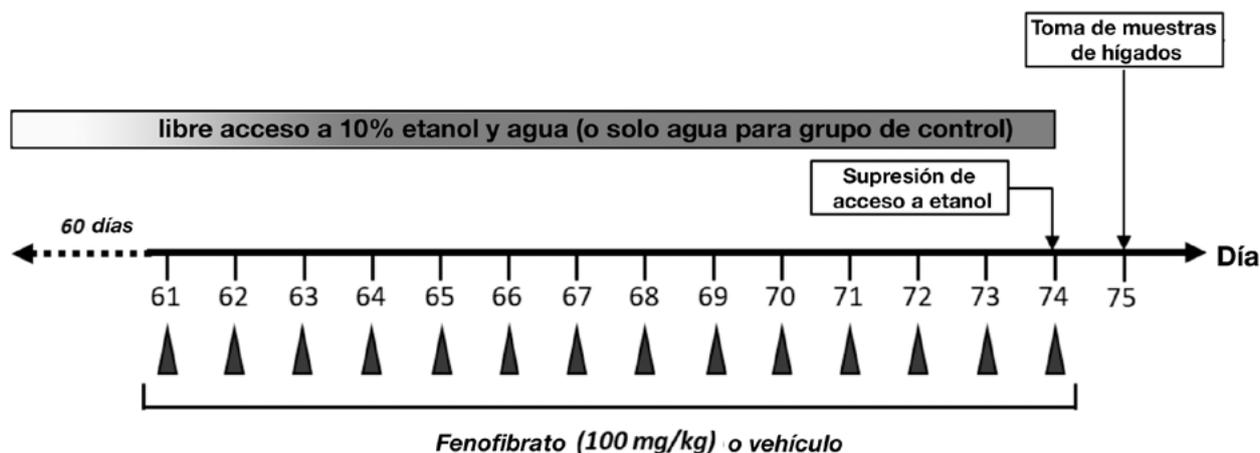


Figura 1. Gráfico del calendario temporal para los experimentos de consumo de etanol y de tratamiento con fenofibrato. Doce ratas macho UChB tenían acceso libre las 24 horas entre 10% v/v etanol y agua, y otras doce ratas tenían solo agua (grupo de control) durante 60 días. En el día 61, cada grupo fue dividido en dos subgrupos ($n = 6$) y cada subgrupo fue administrado, vía oral, 100 mg/kg/día de fenofibrato o vehículo, respectivamente, durante 14 días. Tras el tratamiento con fenofibrato, se suprimió el acceso a etanol durante 24 horas, se sacrificaron los animales, y se recolectaron los tejidos hepáticos.

recolectó el tejido hepático y se homogeneizó en un mortero con 1% Triton X-100 en tampón fosfato [50 mM (pH 7,4)] que contenía un cóctel de inhibidor de proteasas, libre de EDTA (Pierce, Rockford, IL, EE.UU.). Los residuos celulares fueron eliminados mediante centrifugado y el contenido protéico fue determinado con un kit de ensayo de proteínas Micro BCA (Pierce, Rockford, IL, EE.UU.). Las muestras se analizaron mediante el Western blot con anticuerpos primarios de ADH1 (Novus Biologicals NBP2-12550) y ALDH2 (Novus Biologicals NBP1-52051). Como control de carga, se usó el anticuerpo primario Cell Signaling 8H10D10 para determinar los niveles de β -actina. Los anticuerpos secundarios correspondientes fueron conjugados con HRP. Las membranas fueron reveladas por quimioluminiscencia con Pierce ECL Western Blotting Substrate. Las bandas fueron cuantificadas por densitometría con ImageJ software.

Determinación de las actividades hepáticas de alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa

Determinamos las actividades de ADH1 y ALDH2 mediante espectrofotometría en homogeneizados de hígado midiendo la absorción (340 nm) de nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido (NADH) generados a partir de NAD $^+$ en el tiempo. La actividad ADH1 fue medida como se informó anteriormente. (Rivera-Meza et al., 2010): el ensayo se hizo en tampón 0,5 M Tris-HCl (pH 8,0) que contenía 0,33 mM dithiothreitol, 24 mM semicarbazida, 5 mM NAD $^+$, y 100 mg de proteína total. La reacción fue inicia-

da al añadir 10 mM etanol. Para la actividad de ALDH2, la mezcla reactiva contenía 40 mM (pH 7,4) tampón fosfato, 4 mM ditiotreitól, 5 mM MgCl $_2$, 10 mM 4-metil-pirazol, 0,8 mM NAD $^+$, y 100 mg de proteína total. La reacción fue iniciada al añadir 14 mM propionaldehído (Karahanian, Ocaranza y Israel, 2005). La actividad específica de ambas enzimas fue expresada como nmol de NADH/min/mg de proteína a 25 °C.

Análisis estadístico

Analizamos todos los datos mediante análisis de varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba Newman-Keuls *post hoc*.

Resultados

Como muestra Figura 2, el tratamiento con fenofibrato (F) causó un aumento marcado en los niveles de ADH1 expresados en el análisis Western Blot, tanto en las ratas que consumieron etanol (E + F) como en las ratas de control que consumieron agua (A + F), comparado con los animales que no fueron tratados con fenofibrato que solo recibieron agua (A). El aumento fue mucho mayor en el grupo E + F que en el grupo A + F ($396\% \pm 18\%$ vs $254\% \pm 19\%$, $p < ,001$). En los animales tratados con etanol (E) que no fueron tratados con fenofibrato (agua como vehículo), hubo un aumento en la expresión de ADH1, comparado con los que solo bebieron agua (A) ($162\% \pm 9\%$ vs $100\% \pm 10\%$, $p < ,05$). Estos resultados destacan el efecto de etanol solo en el aumento de los niveles hepáticos de ADH1.

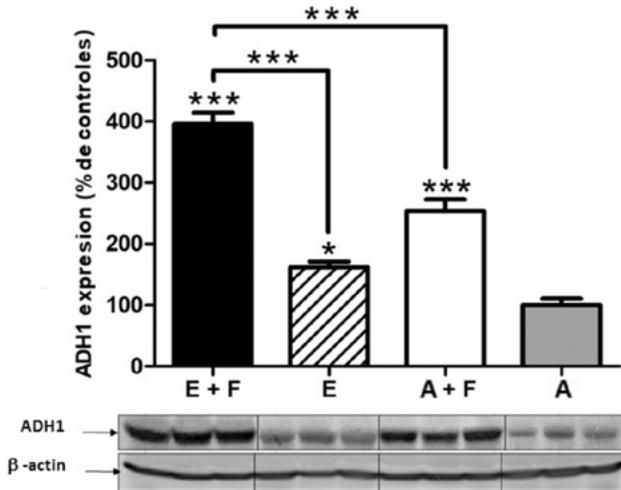


Figura 2. Efecto de fenofibrato en los niveles hepáticos de alcohol deshidrogenasa (ADH1). Las ratas UChB que consumieron etanol (o agua, para los controles) durante 74 días fueron tratados con fenofibrato 100 mg/kg/día durante los últimos 14 días de consumo. Los grupos de control respectivos no fueron tratados con fenofibrato (recibieron agua como vehículo). Medimos los niveles de ADH1 mediante Western blot y los normalizamos en relación a los niveles de b-actina. E + F: etanol más fenofibrato; E: etanol; A + F: agua más fenofibrato; A: agua solo, n = 6 por grupo. El grupo A fue fijado como 100%. Analizamos todos los datos mediante análisis de varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba Newman-Keuls post hoc. * representa $p < ,05$ y *** representa $p < ,001$. Las barras de error corresponden a SEM. Mostramos los carriles representativos de 3 muestras de cada grupo debajo del gráfico.

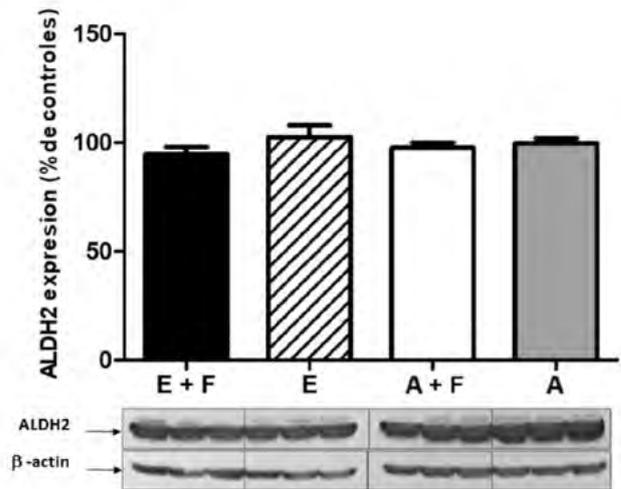


Figura 3. Efecto de fenofibrato en los niveles hepáticos de aldehído deshidrogenasa (ALDH2). Las ratas UChB que consumieron etanol (o agua, para los controles) durante 74 días fueron tratados con fenofibrato 100 mg/kg/día durante los últimos 14 días de consumo. Los grupos de control respectivos no fueron tratados con fenofibrato (recibieron agua como vehículo). Medimos los niveles de ALDH2 mediante Western blot y los normalizamos en relación a los niveles de b-actina. E + F: etanol más fenofibrato; E: etanol; A + F: agua más fenofibrato; A: agua solo, n = 6 por grupo. El grupo A fue fijado como 100%. Analizamos todos los datos mediante análisis de varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba Newman-Keuls post hoc; no hallamos diferencias significativas. Las barras de error corresponden a SEM. Mostramos los carriles representativos de 3 muestras de cada grupo debajo del gráfico.

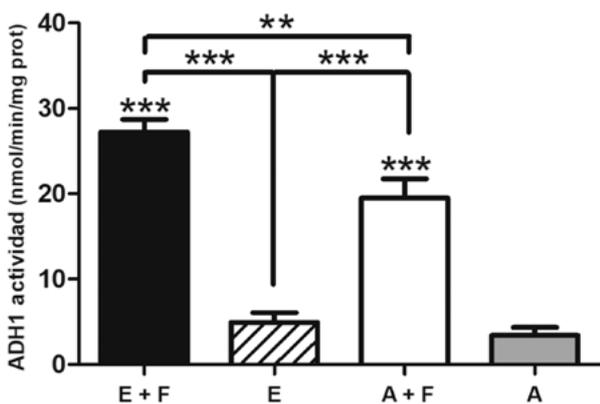


Figura 4. Efecto de fenofibrato en la actividad hepática de alcohol deshidrogenasa (ADH1). Las ratas UChB que consumieron etanol (o agua, para los controles) durante 74 días fueron tratados con fenofibrato 100 mg/kg/día durante los últimos 14 días de consumo. Los grupos de control respectivos no fueron tratados con fenofibrato. Actividad ADH1 representa nmol de NADH/min/mg de proteína a 25 °C. E + F: etanol más fenofibrato; E: etanol; A + F: agua más fenofibrato; A: agua solo, n = 6 por grupo. Analizamos todos los datos mediante análisis de varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba Newman-Keuls post hoc.

Nota. ** representa $p < ,01$ y *** representa $p < ,001$. Las barras de error corresponden a SEM.

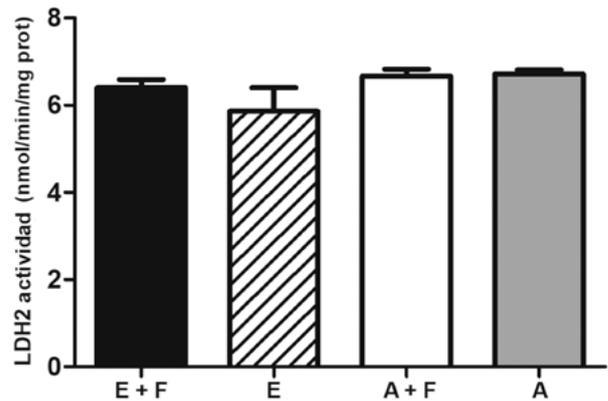


Figura 5. Efecto de fenofibrato en la actividad hepática de aldehído deshidrogenasa (ALDH2). Las ratas UChB que consumieron etanol (o agua, para los controles) durante 74 días fueron tratados con fenofibrato 100 mg/kg/día durante los últimos 14 días de consumo. Los grupos de control respectivos no fueron tratados con fenofibrato. Actividad ALDH2 representa nmol de NADH/min/mg de proteína a 25 °C. E + F: etanol más fenofibrato; E: etanol; A + F: agua más fenofibrato; A: agua solo, n = 6 por grupo. Analizamos todos los datos mediante análisis de varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba Newman-Keuls post hoc. No hallamos diferencias estadísticamente significativas.

De manera opuesta, como muestra Figura 3, el tratamiento con fenofibrato no tuvo efecto alguno sobre los niveles de proteína ALDH2, ni tampoco hubo un efecto del consumo de alcohol sobre los niveles de esta enzima.

Los resultados de los niveles de proteínas ADH1 y ALDH2 fueron coherentes con la medición de las actividades enzimáticas. Como muestra la Figura 4, el tratamiento con fenofibrato produjo aumentos tanto en la actividad de ADH1 en las ratas que consumieron alcohol, como en las ratas que bebieron solo agua (425% y 475%, respectivamente, comparado con los controles). En cuanto a la actividad de ALDH2, ni el tratamiento con fenofibrato ni el consumo crónico de alcohol produjo diferencias en la enzima (Figura 5).

Discusión

El hallazgo que tratamiento con fenofibrato aumenta no solo la actividad de la catalasa (Karahanian et al., 2014; Rivera-Meza et al., 2017) sino también los niveles hepáticos de ADH1 es valioso para entender los efectos extraordinarios de este fármaco en aumentar los niveles de acetaldehído en sangre y, por último, disminuir el consumo voluntario de alcohol en ratas. Dicho efecto de la administración de fibratos en la expresión de ADH1 en el hígado fue descrito anteriormente por Kramer et al. (2003), que informaron un aumento en la transcripción de este gen en ratas tratadas con clofibrato. Más recientemente, Ferguson, Most, Blednov y Harris (2014) informaron de aumentos en los niveles de la transcripción de ADH1 en el hígado después de un tratamiento de ocho días con fenofibrato o tesaglitazar (un agonista dual PPAR α y PPAR γ), pero no bezafibrato (un agonista PAN-PPAR).

Aunque los estudios pioneros de Lieber (1988) y otros (Vidal, Perez, Morancho, Pinto y Richart, 1990) mostraron que el consumo de alcohol no induce el ADH hepático, también hay estudios que muestran que la administración intragástrica de 13 g/kg/día de etanol a ratas aumentó los niveles de mRNA (Badger et al., 2000; Deaciuc, Arteel, Peng, Hill y McClain, 2004), proteína y actividad enzimática (He, Ronis y Badger, 2002) de ADH1. De manera similar, también encontramos que el consumo crónico de etanol a ~ 7 g/kg/día *per se* aumentó los niveles hepáticos de ADH1 en ratas. Puede haber un efecto dependiente de la dosis de etanol, dado que He et al. (2002) informaron un aumento de 3,3 veces de los niveles de ADH1 con 13 g/kg/día de etanol, mientras que en nuestro estudio detectamos un aumento de 1,6 veces con ~ 7 g/kg/día. Es de interés que el tratamiento simultáneo con etanol y fenofibrato produjo los niveles más altos de ADH1, lo que sugiere el efecto aditivo entre ambos tratamientos. Una explicación posible de la expresión aumentada de ADH1 por el tratamiento con fenofibrato podría ser la presencia de un elemento de respuesta al PPAR (PPRE) en el promotor del gen ADH1 de

rata. Buscamos una secuencia de consenso PPRE (Tzeng et al., 2015) en este promotor, pero no hallamos presencia de alguno. Entonces, es posible que el PPAR α estimula la expresión de ADH1 a través de un mecanismo indirecto.

De manera diferente a los resultados de otros estudios, en los que los niveles de ALDH2 mRNA en ratones disminuyeron debido a clofibrato (Moffit et al., 2007) o tesaglitazar (Ferguson et al., 2014), no observamos cambio alguno en los niveles proteicos de ALDH2 producidos por fenofibrato en nuestro modelo de ratas con consumo crónico de alcohol. Este último resultado es de interés para conseguir aumentar los niveles de acetaldehído en sangre. Crabb et al. (2001) informaron una caída ligera en la expresión de ALDH2 en el hígado de ratas tratadas con clofibrato y en ratones tratados con WY14643 (un agonista PPAR α); no obstante, WY14643 tuvo el mismo efecto en ratones knockout para PPAR α , lo que sugiere que dicho efecto no sería mediado por PPAR α .

Las mediciones de la actividad enzimática de ADH1 y ALDH2 en el hígado mostraron resultados similares a la cuantificación de proteínas mediante Western blot: ADH1 mostró el nivel más alto de actividad en los animales bebedores de alcohol tratados con fenofibrato, con un aumento menor en los animales tratados solo con fenofibrato. Aunque en un estudio anterior (Karahanian et al., 2014) informamos que las dosis de fenofibrato 50 mg/kg/día no alteraron la actividad de ADH1 en el hígado, en el estudio actual medimos las enzimas en ratas tratadas con fenofibrato 100 mg/kg/día, y sugerimos que puede ser necesaria esta dosis más elevada de fenofibrato para aumentar la actividad de ADH1. Se ha demostrado que una actividad más elevada de ADH1 en el hígado está relacionada, de forma directa, con una mayor producción de acetaldehído cuando se consume etanol, en ambos modelos: con animales (Rivera-Meza et al., 2010; Rivera-Meza, Quintanilla y Tampier, 2012) y con humanos (Lee, Höög y Yin, 2004). Se ha identificado que los polimorfismos genéticos en humanos producen una actividad cuarenta veces mayor de ADH (ADH1B2) que el alelo normal (Lee et al., 2004). De forma interesante, este alelo es relativamente común entre personas de origen asiático, donde los portadores de esta mutación han mostrado tener un efecto protector contra el alcoholismo (Thomasson et al., 1991; Thomasson et al., 1994). Ser portador de una ADH "más rápida" resultaría en una acumulación rápida inicial de acetaldehído (Quintanilla, Tampier, Sapag, Gerdtzen y Israel, 2007) cuando estas personas consumen alcohol, lo que causaría los efectos adversos descritos anteriormente. Los datos aportados y objeto de discusión apoyan la idea que el efecto de fenofibrato en aumentar la actividad de ADH1 tendría un papel importante (además de la catalasa) en explicar la efectividad de este fármaco para reducir el consumo de alcohol en ratas.

Aunque también es verdad que el aumento de los niveles de acetaldehído en sangre explican varios de los efectos

secundarios de disulfiram, este medicamento *per se* tiene otras características que explican su toxicidad. El disulfiram es una droga no específica que también inhibe la conversión de dopamina a noradrenalina, y el agotamiento de noradrenalina en el sistema cardiovascular potencia la acción del acetaldehído sobre tejidos miocárdios y vasculares para provocar rubor, taquicardia e hipotensión (Sinclair, Chambers, Shiles y Baldwin, 2016). Además, el disulfiram inhibe el N-acetiltransferasa y varios miembros de la familia de los citocromos y, por tanto, aumenta la toxicidad de una variedad de otras drogas (Frye y Branch, 2002). Otra desventaja de este medicamento es la marcada variabilidad entre sujetos en los niveles en plasma de disulfiram y sus metabolitos (Faiman, Jensen y Lacoursiere, 1984) y, debido a su vía metabólica compleja, la gran variabilidad individual en la respuesta (Mays et al., 1995).

Como indicamos anteriormente, el disulfiram carece de efectividad para reducir el consumo de etanol en un porcentaje considerable de pacientes (Christensen et al., 1991; Skinner et al., 2014; Yoshimura et al., 2014). Proponemos una explicación para la falta de respuesta al disulfiram de algunos individuos: aunque es ampliamente reconocido que un aumento de los niveles periféricos de acetaldehído genera afectos aversivos al etanol, una idea que ha cobrado fuerza es que el acetaldehído a nivel central, cuando es generado directamente en el cerebro a partir de etanol, tiene propiedades de refuerzo hacia el consumo de alcohol (Israel et al., 2013; Israel et al., 2015). A diferencia del hígado, la ADH1 no se expresa en el cerebro; en su lugar, la catalasa es la principal enzima responsable de oxidar etanol a acetaldehído. Después, como ocurre en el hígado, la ALDH2 se encarga de eliminar el acetaldehído acumulado. En un estudio anterior, informamos que al inhibir la expresión de la catalasa en el área tegmental ventral del cerebro (implicado en la liberación de dopamina en el sistema límbico de recompensa) y, de esta manera, bloquear la producción de acetaldehído en esta región, se inhibe la capacidad del etanol para generar adicción en las ratas UChB (Karahanian et al., 2011). De manera similar, el mismo efecto ocurre al aumentar la eliminación de acetaldehído mediante la sobreexpresión de ALDH2 (Karahanian et al., 2015). Consideramos que una de las desventajas del disulfiram es que puede cruzar la barrera hematoencefálica (Hellström y Tottmar, 1982) e inhibir la actividad cerebral de ALDH2. Por esto, cuando una persona consume alcohol, la catalasa genera acetaldehído en el cerebro que se queda sin metabolizar y, como mencionamos, podría generar un efecto de refuerzo. Por esto, nuestra hipótesis es que la aversión generada por acetaldehído periférico podría ser rebasada por los efectos de refuerzo a nivel central. Por tanto, para hallar una droga más efectiva que el disulfiram para reducir el consumo de alcohol, dicha droga, en condiciones ideales, estimularía la producción de acetaldehído periférica en lugar de ce-

rebral. Opinamos que el fenofibrato cumpliría con estas características perfectamente, dado que hemos mostrado que no aumenta la actividad cerebral de la catalasa.

En general, estos estudios muestran que el tratamiento con fenofibrato no solo aumenta la actividad hepática de la catalasa en ratas bebedoras de alcohol, como indicamos previamente (Karahanian et al., 2014; Rivera-Meza et al., 2017), sino también los niveles de actividad enzimática de ADH1, mientras que ALDH2 se mantuvo igual. Estos resultados son valiosos para entender por qué el fenofibrato tiene efectos extraordinarios en aumentar los niveles de acetaldehído en sangre de animales bebedores de alcohol. No obstante, son necesarios más estudios para demostrar la eficacia del fenofibrato para reducir el consumo de alcohol (e.g., para estudiar los efectos posibles a nivel central que disminuirían la motivación de beber, más allá de la aversión generada por el acetaldehído periférico).

Reconocimientos

Este estudio recibió apoyo de FONDECYT #1150850 y CONICYT Anillo ACT1411

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.

Referencias

- Badger, T. M., Hoog, J. O., Svensson, S., McGehee, R. E. Jr., Fang, C., Ronis, M. J. y Ingelman-Sundberg M. (2000). Cyclic expression of class I alcohol dehydrogenase in male rats treated with ethanol. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 274, 684-688. doi:10.1006/bbrc.2000.3186.
- Blednov, Y. A., Black, M., Benavidez, J. M., Stamatakis, E. y Harris, R.A. (2016). PPAR agonists: I. Role of receptor subunits in alcohol consumption in male and female mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 553-562. doi:10.1111/acer.12976.
- Christensen, J. K., Moller, I. W., Ronsted, P., Angelo, H. R. y Johansson, B. (1991). Dose-effect relationship of disulfiram in human volunteers. I: Clinical studies. *Pharmacology & Toxicology*, 68, 163-165. doi:10.1111/j.1600-0773.1991.tb01215.x.
- Crabb, D. W., Pinaire, J., Chou, W.Y., Sissom, S., Peters, J.M., Harris, R. A. y Stewart, M. (2001). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) promoter in vitro and in vivo. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 25, 945-952. doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02301.x.
- Deaciuc, I. V., Arteel, G. E., Peng, X., Hill, D. B. y McClain, C. J. (2004). Gene expression in the liver of rats fed alco-

- hol by means of intragastric infusion. *Alcohol*, 33, 17-30. doi:10.1016/j.alcohol.2004.04.001.
- Dupuy, O., Flocard, F., Vial, C., Rode, G., Carles, N., Boisson, D. y Flechaire, A. (1995). Disulfiram toxicity. *Le Revue de Medecine Interne*, 16, 67-72. doi:10.1016/0248-8663(96)80667-9.
- Faiman, M. D., Jensen, J. C. y Lacoursiere, R. B. (1984). Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36, 520-526. doi:10.1038/clpt.1984.213.
- Ferguson, L. B., Most, D., Blednov, Y. A. y Harris, R. A. (2014). PPAR agonists regulate brain gene expression: relationship to their effects on ethanol consumption. *Neuropharmacology*, 86, 397-407. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.06.024.
- Frye, R. F. y Branch, R. A. (2002). Effect of chronic disulfiram administration on the activities of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and N-acetyltransferase in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53, 155-162. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01522.x.
- Gervois, P., Fruchart, J. C. y Staels, B. (2007). Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3, 145-156. doi:10.1038/ncpendmet0397.
- Haile, C. N. y Kosten, T. A. (2017). The peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate attenuates alcohol self-administration in rats. *Neuropharmacology*, 116, 364-370. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.007.
- Handler, J. A. y Thurman, R. G. (1988a). Catalase-dependent ethanol oxidation in perfused rat liver. Requirement for fatty-acid-stimulated H₂O₂ production by peroxisomes. *European Journal of Biochemistry*, 176, 477-484. doi:10.1111/j.1432-1033.1988.tb14305.x.
- Handler, J. A. y Thurman, R. G. (1988b). Hepatic ethanol metabolism is mediated predominantly by catalase-H₂O₂ in the fasted state. *FEBS Letters*, 238, 139-141. doi:10.1016/0014-5793(88)80243-6.
- He, L., Ronis, M. J. y Badger, T. M. (2002). Ethanol induction of class I alcohol dehydrogenase expression in the rat occurs through alterations in CCAAT/enhancer binding proteins beta and gamma. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, 43572-43577. doi:10.1074/jbc.M204535200.
- Hellström, E. y Totmar, O. (1982). Effects of aldehyde dehydrogenase inhibitors on enzymes involved in the metabolism of biogenic aldehydes in rat liver and brain. *Biochemical Pharmacology*, 31, 3899-3905. doi:10.1016/0006-2952(82)90308-2.
- Israel, Y., Rivera-Meza, M., Karahanian, E., Quintanilla, M. E., Tampier, L., Morales, P. y Herrera-Marschitz, M. (2013). Gene specific modifications unravel ethanol and acetaldehyde actions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 80. doi:10.3389/fnbeh.2013.00080.
- Israel, Y., Quintanilla, M. E., Karahanian, E., Rivera-Meza, M. y Herrera-Marschitz, M. (2015). The "first hit" toward alcohol reinforcement: role of ethanol metabolites. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 39, 776-786. doi:10.1111/acer.12709.
- Karahanian, E., Ocaranza, P. y Israel, Y. (2005). Aldehyde dehydrogenase (ALDH2) activity in hepatoma cells is reduced by an adenoviral vector coding for an ALDH2 antisense mRNA. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 29, 1384-1389. doi:10.1097/01.alc.0000174909.91034.7c.
- Karahanian, E., Quintanilla, M. E., Tampier, L., Rivera-Meza, M., Bustamante, D., Gonzalez-Lira, V., ... Israel, Y. (2011). Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 35, 606-612. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01439.x.
- Karahanian, E., Quintanilla, M. E., Fernandez, K. y Israel, Y. (2014). Fenofibrate -a lipid-lowering drug- reduces voluntary alcohol drinking in rats. *Alcohol*, 48, 665-670. doi:10.1016/j.alcohol.2014.08.004.
- Karahanian, E., Rivera-Meza, M., Tampier, L., Quintanilla, M. E., Herrera-Marschitz, M. y Israel, Y. (2015). Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats. *Addiction Biology*, 20, 336-344. doi:10.1111/adb.12130.
- Kramer, J. A., Blomme, E. A., Bunch, R. T., Davila, J. C., Jackson, C. J., Jones, P. F., ... Curtiss, S. W. (2003). Transcription profiling distinguishes dose-dependent effects in the livers of rats treated with clofibrate. *Toxicologic Pathology*, 31, 417-431. doi:10.1080/01926230390202353.
- Lee, S. L., Höög, J. O. y Yin, S. J. (2004). Functionality of allelic variations in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism. *Pharmacogenetics*, 14, 725-732.
- Lieber, C. S. (1988). Pathophysiology of alcoholic liver disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 10, 107-146. doi:10.1016/0098-2997(88)90018-0.
- Maisel, N. C., Blodgett, J. C., Wilbourne, P. L., Humphreys, K. y Finney, J. W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*, 108, 275-93. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x.
- Mark, T. L., Kranzler, H. R., Song, X., Bransberger, P., Poole, V. H. y Crosse, S. (2003). Physicians' opinions about medications to treat alcoholism. *Addiction*, 98, 617-626. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00377.x.
- Mays, D. C., Nelson, A. N., Fauq, A. H., Shriver, Z. H., Veverka, K. A., Naylor, S. y Lipsky, J. J. (1995). S-methyl N,N-diethylthiocarbamate sulfone, a potential metabolite of disulfiram and potent inhibitor of low Km mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Biochemical Pharmacology*, 49, 693-700. doi:10.1016/0006-2952(94)00504-F.

- Moffit, J. S., Koza-Taylor, P. H., Holland, R. D., Thibodeau, M. S., Beger, R. D., Lawton, M. P. y Manautou, J. E. (2007). Differential gene expression in mouse liver associated with the hepatoprotective effect of clofibrate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *222*, 169-179. doi:10.1016/j.taap.2007.04.008.
- Quintanilla, M. E., Israel, Y., Sapag, A. y Tampier, L. (2006). The UChA and UChB rat lines: metabolic and genetic differences influencing ethanol intake. *Addiction Biology*, *11*, 310-323. doi:10.1111/j.1369-1600.2006.00030.x.
- Quintanilla, M. E., Tampier, L., Sapag, A., Gerdtzen, Z. y Israel, Y. (2007). Sex differences, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde burst, and aversion to ethanol in the rat: a systems perspective. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *293*, E531-537. doi:10.1152/ajpendo.00187.2007.
- Rivera-Meza, M., Quintanilla, M. E., Tampier, L., Mura, C. V., Sapag, A. y Israel, Y. (2010). Mechanism of protection against alcoholism by an alcohol dehydrogenase polymorphism: development of an animal model. *FASEB Journal*, *24*, 266-274. doi:10.1096/fj.09-132563.
- Rivera-Meza, M., Quintanilla, M. E. y Tampier, L. (2012). Reduction of ethanol consumption in alcohol-preferring rats by dual expression gene transfer. *Alcohol and Alcoholism*, *47*, 102-108. doi:10.1093/alcalc/agr161.
- Rivera-Meza, M., Muñoz, D., Jerez, E., Quintanilla, M. E., Salinas-Luypaert, C., Fernandez, K. y Karahanian, E. (2017). Fenofibrate administration reduces alcohol and saccharin intake in rats: possible effects at peripheral and central levels. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *11*, 133. doi:10.3389/fnbeh.2017.00133.
- Sinclair, J. M. A., Chambers, S. E., Shiles, C. J. y Baldwin, D. S. (2016). Safety and tolerability of pharmacological treatment of alcohol dependence: comprehensive review of evidence. *Drug Safety*, *39*, 627-645. doi:10.1007/s40264-016-0416-y.
- Skinner, M. D., Lahmek, P., Pham, H. y Aubin, H. J. (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* *9*, e87366. doi:10.1371/journal.pone.0087366.
- Thomasson, H. R., Edenberg, H. J., Crabb, D. W., Mai, X. L., Jerome, R. E., Li, T.K., ... Yin, S. J. (1991). Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *American Journal of Human Genetics*, *48*, 677-681.
- Thomasson, H. R., Crabb, D. W., Edenberg, H. J., Li, T. K., Hwu, H. G., Chen, C. C., ... Yin, S. J. (1994). Low frequency of the ADH2*2 allele among Atayal natives of Taiwan with alcohol use disorders. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *18*, 640-643. doi:10.1111/j.1530-0277.1994.tb00923.x.
- Tzeng, J., Byun, J., Park, J. Y., Yamamoto, T., Schesing, K., Tian, B., ... Oka, S. (2015). An ideal PPAR response element bound to and activated by PPAR α . *PLoS One*, *10*, e0134996. doi:10.1371/journal.pone.0134996.
- Vidal, F., Perez, J., Morancho, J., Pinto, B. y Richart C. (1990). Hepatic alcohol dehydrogenase activity in alcoholic subjects with and without liver disease. *Gut*, *31*, 707-711. doi:10.1136/gut.31.6.707.
- Yoshimura, A., Kimura, M., Nakayama, H., Matsui, T., Okudaira, F., Akazawa, S., ... Higuchi, S. (2014). Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with a multicenter randomized controlled trial. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *38*, 572-578. doi:10.1111/acer.12278.

La protección al consumidor en las webs de juego online de los operadores con licencia en España

Consumer protection on online gambling websites hosted by licensed operators in Spain

ALEJANDRA HERNÁNDEZ-RUIZ*.

* Departamento de Comunicación y Psicología Social. Universidad de Alicante. España.

Resumen

La evolución del sector del juego online en España muestra una tendencia alcista desde el inicio del mercado regulado. Al margen de su impacto económico, es preciso tomar en consideración los aspectos sociales, de orden público y de salud asociados a esta actividad recreativa. Con el fin de promocionar actitudes de juego moderado, no compulsivo y responsable, en el artículo 8 de la Ley de regulación del juego (2011), se establece la obligatoriedad de desarrollar esta actividad lúdica desde una política integral de responsabilidad social corporativa que contemple acciones preventivas, de sensibilización, intervención y control, así como de reparación de los efectos negativos producidos. En este contexto, el objetivo general de esta investigación reside en analizar la política de protección al consumidor en las webs de juego online de los operadores con licencia en nuestro país. De la muestra inicial de 45 operadores que dispone, al menos, de un sitio web que ofrece juego online, 40 presentan una página web operativa. La técnica metodológica utilizada es el análisis de contenido. Las variables objeto de estudio se configuran en torno a los dos componentes principales de cualquier programa de prevención de adicciones (1) Información y sensibilización; (2) Promoción de medidas preventivas específicas. Se observa que, en líneas generales, para poder hablar de un cumplimiento efectivo de los estándares preventivos básicos, se precisan mejoras que afectan tanto al fondo como a la forma de dichos mensajes. *Palabras clave:* Juego online; Responsabilidad social corporativa; Juego responsable; Consumidor.

Abstract

Since market regulation was first implemented, the online gambling sector in Spain has exhibited a significant upward trend. In addition to its financial impact, the social, public well-being and health implications of this leisure activity should also be taken into account. In order to foster moderate, non-compulsive and responsible attitudes towards gambling, Article 8 of the 2011 law regulating the sector requires that this leisure activity be carried out in line with a coherent policy of corporate social responsibility that encompasses prevention, awareness-raising, intervention and oversight measures, as well as strategies to deal with any negative consequences of such gambling. Against this backdrop, the overall purpose of our study is to explore the consumer protection policies posted on online gambling websites hosted by licensed operators in Spain. Of the 45 operators detected in our initial research sample, each hosting at least one online gambling website, 40 run an operational web page. The research methodology used here is content analysis. The variables explored relate to the two main dimensions of any addiction prevention program: (1) information and awareness-raising, and (2) the promotion of specific prevention measures. In general terms, real compliance with basic prevention criteria requires improvements both in terms of the content and form of these communications.

Key Words: Online gambling; Corporate social responsibility; Responsible gambling; Consumer.

Recibido: Noviembre 2018; Aceptado: Marzo 2019.

Enviar correspondencia a: Dra. Alejandra Hernández-Ruiz. Departamento de Comunicación y Psicología Social, Universidad de Alicante. Campus de San Vicente del Raspeig, Ap. 99 E-03080 Alicante.
E-mail: alejandra.hernandez@ua.es

La evolución del mercado del juego online en España muestra una tendencia al alza desde junio de 2012, mes en el que se otorgaron las primeras licencias (títulos habilitantes) para el desarrollo y explotación de actividades de juego en línea de ámbito estatal, al amparo de la Ley de regulación del juego (2011).

En 2017 la actividad de juego a través de canales electrónicos, informáticos, telemáticos e interactivos obtuvo unos ingresos netos de 560 millones de euros (la cifra más alta desde el inicio del mercado regulado). Los últimos datos disponibles, los relativos al segundo trimestre de 2018, confirman esta evolución alcista. Así, para abril-junio de 2018, el margen neto de juego registra la cifra de 167,2 millones de euros, lo que implica un aumento del 40,15% respecto al mismo período de 2017 (Dirección General de Ordenación del Juego-DGOJ, 2018).

Al margen de su impacto económico, es preciso tomar en consideración los aspectos sociales, de orden público y de salud asociados a esta actividad recreativa. A este respecto, la Resolución del Parlamento Europeo sobre la integridad de los juegos de azar en línea (2009) focaliza su atención sobre la potencialidad, en particular, del juego online para causar problemas de salud pública. Así, en uno de los Considerandos de la Resolución se expone la combinación en el juego online de muchos factores de riesgo relativos a la problemática del juego (la facilidad de acceso, la disponibilidad de gran variedad de juegos y las menores restricciones sociales, entre otros). Tal y como apuntan Chóliz y Saiz-Ruiz (2016) y Chóliz (2017), accesibilidad y disponibilidad son dos de los principales factores desencadenantes de la expansión a escala social de cualquier adicción. Además, otros trabajos corroboran la aptitud del medio online como factor acelerador del juego problemático y el juego patológico (Canale, Griffiths, Vieno, Siciliano y Molinaro, 2016; Effertz, Bischof, Rumpf, Meyer y John, 2018).

En nuestro país, aunque la mayoría de personas jugadoras no presentan problemas, es preciso considerar el porcentaje de personas que sí se ven afectadas por su actividad de juego. Así, si centramos nuestra atención, de forma específica, en los jugadores online, el estudio de prevalencia de usuarios de juegos de azar en España de 2015, dirigido por el Catedrático de Modificación de la Conducta de la Universidad Complutense de Madrid, D. Francisco J. Labrador Encinas, identifica un 32,8% de jugadores en riesgo, un 16,9% de jugadores con problemas y un 18,8% de jugadores patológicos (DGOJ, 2015). Pese a la dificultad que supone comparar estudios de prevalencia realizados en otros países con instrumentos de evaluación dispares, es preciso mencionar, a modo de ejemplo, la tasa de prevalencia observada en Austria, con un 31% de jugadores online con problemas (Yazdi y Kaztzian, 2017), así como las cifras detectadas en Australia con un 2,7% de jugadores online con problemas, un 13,6% de jugadores online en riesgo moderado y un 24,8% de jugadores online en bajo riesgo

(Gainsbury, Russell, Hing, Wood, Lubman y Blaszczynski, 2014).

Con el fin de promocionar actitudes de juego moderado, no compulsivo y responsable, en el artículo 8 de la Ley de regulación del juego (2011), se establece la obligatoriedad de desarrollar esta actividad lúdica desde una política integral de responsabilidad social corporativa que contemple acciones preventivas, de sensibilización, intervención y control, así como de reparación de los efectos negativos producidos. Pese a la falta de concreción y reglamentación de este artículo (Buil, Solé y García, 2015; García, Buil y Solé, 2016), las sucesivas convocatorias de otorgamiento de licencias generales del juego (Orden EHA/3124/2011; Orden HAP/1995/2014; Orden HFP/1227/2017) amplían su contenido con una serie de medidas adicionales (límites de tiempo y depósito, autoexclusión, entre otras) que representan el plan operativo previsto por los operadores para desarrollar la actividad del juego online de un modo socialmente sostenible.

En esta línea y al amparo del artículo 21.9 de la Ley de regulación del juego (2011), la Dirección General de Ordenación del Juego, junto con el apoyo del Consejo Asesor de Juego Responsable, aprobó en julio de 2013 la Estrategia de Juego Responsable bajo tres ejes principales de actuación: (1) sensibilización; (2) prevención; (3) apoyo a los afectados. En esta estrategia se asume que el Juego Responsable consiste en la elección racional y sensata de las opciones de juego, que tenga en cuenta la situación y circunstancias personales del jugador, impidiendo que el juego se pueda convertir en un problema. Cinco años después, el programa eLUDO (2018-2021), en el marco de la Estrategia Nacional de Adicciones, entre otras actuaciones, apuesta por el desarrollo y la señalización de políticas de protección de los jugadores como parte integrante de la Responsabilidad Social Corporativa de los operadores de juego.

Por su parte, desde la Comisión Europea, dada la ausencia de armonización comunitaria en lo que a la regulación del juego en línea se refiere, se recomienda adoptar una serie de principios aplicables a los prestadores de servicios de juego de azar de los Estados miembros que preserve la salud de los consumidores y minimice el perjuicio económico que pueda producir el juego compulsivo o excesivo (Comisión Europea, 2014).

Desde la industria, cinco compañías de juego online que operan en nuestro país (Betfair, Botemanía, Bet365, William Hill y Bwin), con el apoyo de la patronal del sector (JDigital) forman parte de la iniciativa JuegoESresponsable para dar a conocer, entre otras cuestiones, las iniciativas de responsabilidad social del sector. Como muestra de su compromiso con la sociedad, estos operadores son firmantes de un código de principios de responsabilidad denominado "Compromisos responsables del juego online", articulado en cinco ejes principales de actuación: respon-

sables con la ley, responsables con el juego, responsables con el fraude, responsables con la publicidad, responsables con la integridad en el deporte.

Desde la academia, los estudios que analizan la responsabilidad social corporativa en las webs de juego online son escasos y, a nuestro conocimiento, inexistentes en nuestro país. El trabajo pionero de Smeaton y Griffiths (2004) sobre la implantación de herramientas de protección al consumidor en una muestra de 30 operadores de juego online de Reino Unido muestra que, con relación, entre otras, a medidas como la referencia a un juego responsable, el recurso a centros asistenciales para la adicción al juego y la autoexclusión, sólo un número limitado de operadores realizan una buena praxis.

De forma específica, el estudio de Khazaal et al. (2013) centra su atención en las estrategias de prevención del juego patológico en 74 webs de póker online. En consonancia con el trabajo de Smeaton y Griffiths (2004), en las webs analizadas se observa un déficit en la implantación de medidas de protección al consumidor. En este sentido, algunas medidas requieren mejoras como la identificación del operador, las advertencias sobre el riesgo de juego patológico y la presencia de un enlace a organizaciones de ayuda.

Por su parte, en la investigación de Bonello y Griffiths (2017) sobre la política de responsabilidad social de 50 operadores de juego online se obtienen evidencias más alentadoras que en los estudios precedentes. No obstante, pese a observar que la totalidad de las webs informan sobre los riesgos inherentes al juego y que un gran número de operadores incluyen medidas como la autoexclusión, existen áreas que precisan un mejor desarrollo tales como la eliminación de material promocional en los espacios webs dedicados al juego responsable.

De forma similar, en Marionneau y Järvinen-Tassopoulos (2017), tras analizar las medidas de protección al consumidor de los 18 operadores franceses con licencia, se constata el cumplimiento de las obligaciones legales en este sentido (verificación de la identidad de los jugadores; advertencia del riesgo de jugar; autoexclusión; herramientas para limitar el tiempo y el depósito de las apuestas; entre otras). No obstante, también se requieren mejoras, por ejemplo, con relación a la localización en la web de ciertas medidas de juego responsable para que, en consecuencia, repercuta en su fácil utilización.

En este contexto, el objetivo general de esta investigación reside en analizar las medidas de protección al consumidor en las webs de juego online de los operadores con licencia en España.

Método

Se trata de un estudio transversal descriptivo de una muestra inicial de 45 operadores que dispone, al menos, de un sitio web que ofrece juego online. Los operadores

con título habilitante han sido seleccionados a partir de su inclusión en la página web de la Dirección General de Ordenación del Juego.

Se realiza un rastreo en octubre de 2018 y se comprueba que, de la muestra inicial de 45 operadores, 40 (88,9%) disponen de una página web operativa. Por tanto, para los análisis posteriores, se excluye de la muestra objeto de estudio a los operadores “Aconcagua Poker”, “Bluesblock, S.A.”, “Plataforma de Apuestas Cruzadas, S.A.” y “SKS365 España, PLC” (sin página web operativa durante el período de realización del estudio). Por su parte, el dominio www.bet365.es está gestionado por los operadores Hillside New Media Malta PLC (con licencia para apuestas) y Hillside España Leisure, SA (con licencia para productos de juego), de ahí que la lista final de operadores sea 40 y no 41.

La técnica metodológica utilizada es el análisis de contenido. Durante los meses de octubre y noviembre de 2018, a partir de la página principal de la web de juego online, se localizaron los dominios dedicados al juego responsable y a la protección de los jugadores y se revisó su contenido (tabla 1). Del mismo modo, para controlar la información sobre la correcta identificación de los operadores se examinaron las secciones “Sobre Nosotros”, “¿Quiénes Somos?”, “Información de empresa”, “Términos y condiciones” y similares. Pese a que varios operadores disponen de más de un dominio, se observa que no existe dispersión en cuanto a la información sobre las políticas de protección al consumidor, de forma que, para estos casos, se opta por la selección de un sitio web como referencia.

Para la elaboración del protocolo de codificación se tuvo en cuenta a los diversos agentes implicados en la promoción de un juego responsable en el entorno online: Instituciones Comunitarias, Administración Pública, industria, consumidores y academia. Así, las variables objeto de estudio se han extraído de las siguientes fuentes:

- Recomendación de la Comisión Europea relativa a principios para la protección de los consumidores y los usuarios de servicios de juego en línea y la prevención del juego en línea entre los menores (Comisión Europea, 2014);
- Requisitos para la protección del consumidor de la Ley de regulación del juego (2011);
- Pliegos de las bases de las convocatorias de licencias generales para el desarrollo y explotación de actividades de juego;
- Medidas relativas a la responsabilidad del juego del código “Compromisos responsables del juego online”, firmado por Betfair, Botemanía, Bet365, William Hill y Bwin;
- Medidas de juego responsable de la Federación Española de Jugadores de Azar Rehabilitados (FEJAR, 2014);
- Trabajos previos sobre las políticas de protección al consumidor en las webs de juego online (Bonello y

Tabla 1. Dominios de juego responsable de los operadores objeto de estudio

Operador	Dominio de juego responsable
888 Spain, Plc	http://www.888.es/juego-responsable/
Banegras Unión, SA	https://www.juegging.es/juego-responsable https://www.juegging.es/juego-responsable/prohibiciones-acceso-al-juego https://www.juegging.es/juego-responsable/autolimites-de-ingreso https://www.juegging.es/juego-responsable/direcciones-ayuda https://www.juegging.es/content/test-de-juego-responsable
Beatya Online Entertainment, PLC	https://www.starvegas.es/es/juego-responsable
Betfair International, PLC	https://juegoresponsable.betfair.es/ https://content.betfair.es/misc/?product=portal&WhichKey=gamCare&region=GBR&brand=betfair&entrydomain=betfair.es&locale=es
Betway Spain, PLC	https://betway.es/juego-responsable/ https://betway.es/proteccion-del-jugador/
Bingosoft, PLC	https://www.yobingo.es/juego-responsable
Casino Barcelona Interactivo, SA	https://www.casinobarcelona.es/juego-responsable.html https://www.casinobarcelona.es/proteccion-al-jugador.html
Círsa Digital, SAU	https://www.sportium.es/juego-responsable
Codere Online, SAU	https://www.codere.es/juego-responsable
Comar Inversiones, SA	https://www.ijuego.es/juego-responsable.html
Digital Distribution Management Ibérica, SA	https://www.casino777.es/juego-responsable
Ebingo Online España, SA	https://www.ebingo.es/ayuda/juego-responsable
Ekasa Apuestas Online, S.A.	https://apuestas.retabet.es/JuegoResponsable.aspx
Electraworks Malta, PLC	https://www.bwin.es/es/p/about-us/responsible-gaming
Esgaming, SAU	https://www.casinogramadridtv.es/juego-responsable
Euroapuestas Online, SAU	https://www.paston.es/ayuda.html
Eurobox, S.A.	https://www.circus.es/es/ayuda/juego-responsable https://www.circus.es/es/ayuda/juego-responsable/rgiaj https://www.circus.es/es/ayuda/juego-responsable/test https://www.circus.es/es/ayuda/juego-responsable/direcciones-utiles https://www.circus.es/es/ayuda/juego-responsable/seguridad
Eurojuego Star, SA	http://eurojuegostar.es/juego-responsable/
Gamesys Spain, PLC	https://www.botemania.es/responsiblegaming
Golden Park Games, SA	https://www.goldenpark.es/ES/1335/help#action=responsiblegambling&page=responsiblegambling
Hillside España Leisure, SA	https://help.bet365.es/es/responsible-gambling
Interwetten España, PLC	https://www.interwetten.es/es/common/account/playerprotectionpage.aspx https://www.interwetten.es/es/common/cms/general.aspx?cat=ResponsibleGaming&tid=Responsible+Gaming&ln=Common
Juego Online, EAD	http://www.titanbet.es/juego-responsable.html
Luckia Games, SA	https://www.luckia.es/ayuda/legal/juego-responsable
Marathonbet Spain, SA	https://www.marathonbet.es/es/help/responsible_gambling/
Merkur Interactive Malta, PLC	https://www.merkurmagic.es/es/juego-responsable.html
Paf-Consulting, ABP	https://www.paf.es/play-it-safe https://www.paf.es/company-information/rg-tools-for-self-control.html
Première Megaplex, SA	https://www.betsson.es/ayuda/#juego-responsable
Rank Digital España, S.A.	https://www.enracha.es/juego-responsable
Rfranco Digital, SAU.	https://www.wanabet.es/juego-responsable
Sociedad Estatal Loterías y Apuestas del Estado, S.M.E., S.A.	http://www.selae.es/es/web-corporativa/responsabilidad-social
Suertia Interactiva, SA	https://www.suertia.es/suertia/juego-responsable
Tele Apostuak, SA	https://apuestas.kirolbet.es/esp/General/JuegoResponsable#main
Tómbola International, PLC	https://www.tombola.es/juego-responsable
TSG Interactive, PLC	https://www.pokerstars.es/about/responsible-gaming/
Unidad Editorial Juegos, SA	https://www.marcaapuestas.es/juego-responsable
Veramatic Online, S.A.	https://www.jokerbet.es/ayuda.html#mi-cuenta
Vive La Suerte, SA	https://www.vivelasuerte.es/es/juego-responsable https://www.vivelasuerte.es/es/rgiaj https://www.vivelasuerte.es/es/test-de-juego-responsable https://www.vivelasuerte.es/es/direcciones-de-juego-responsable https://www.vivelasuerte.es/es/seguridad-juego-responsable
Whg Spain, PLC	https://williamhill-es.custhelp.com/app/answers/detail/a_id/8859
Winamax, S.A.	http://www.winamax.es/respecto-a-winamax_proteccion-de-los-jugadores_juego-responsable

Fuente: elaboración propia

Griffiths, 2017; Khazaal et al., 2013; Marionneau y Järvinen-Tassopoulos, 2017; Smeaton y Griffiths, 2004).

Una vez revisada la documentación citada, las variables seleccionadas se configuran en torno a los dos componentes principales de cualquier programa de prevención de adicciones (Chóliz, 2013): (1) Información y sensibilización; (2) Promoción de medidas preventivas específicas. En torno a estos dos principios se articulan también los ejes de actuación del programa eLUDO (2018-2021).

1. Información y sensibilización: conforme al deber de información que impone el artículo 10 de la Ley de servicios de la sociedad de la información y de comercio electrónico (2002) se detecta si se ofrecen los datos imprescindibles que permitan identificar y contactar con el operador de juego online; se observa si se avisa del límite de edad para participar en el juego; se examina si se incluye un mensaje de juego responsable que advierta del riesgo del juego sin control, que informe sobre las medidas de apoyo a los usuarios, que proporcione pruebas de autoevaluación en relación con el comportamiento ante el juego; y, finalmente, se analiza si se muestra, al menos, un enlace a una organización que ofrezca información y asistencia con relación a los trastornos asociados al juego.

2. Promoción de medidas preventivas específicas: en primer lugar, se observa si se incluyen medidas concretas para la protección de los menores (sistema de verificación de identidad y programas de control parental); en segundo lugar, se examina si se ofrecen estrategias destinadas a controlar el juego excesivo o compulsivo a través de los límites de depósito y la gestión del tiempo dedicado al juego; en tercer lugar, se analiza si los operadores disponen de períodos de enfriamiento o bloqueo y si se incluye la posibilidad de vedar la participación en el juego a través de la autoexclusión (en este sentido, se observa, además, si se muestra un enlace a la Dirección General de Ordenación del Juego que posibilite la inscripción en el Registro General de Interdicciones de Acceso al Juego-RGIAJ). El RGIAJ es un registro público que incluye los colectivos que no pueden acceder a juegos de azar por imperativo legal (menores e incapacitados), por voluntad propia (autoexclusión) o por resolución judicial.

Resultados

El primer bloque de cuestiones centraba su interés en las medidas de información y sensibilización en las webs de juego online. De forma preliminar, se observa el cumplimiento de la obligación de información general que establece el artículo 10 de la Ley de servicios de la sociedad de la información y de comercio electrónico (2002). Los operadores de juego online, como prestadores de servicios de la sociedad de la información, permiten a los destinatarios

acceder por medios electrónicos, de forma permanente, fácil, directa y gratuita a los datos de la empresa con el fin de identificar al operador y entrar en contacto con él. En este sentido, en nuestra muestra objeto de estudio se observa que la totalidad de los operadores indica su nombre o denominación social. En un porcentaje ligeramente inferior se muestra el domicilio (97,5%) y la dirección de correo electrónico (95%). En menor proporción, el 75% de los operadores incluyen los datos relativos a su inscripción en el Registro Mercantil.

Por lo que se refiere a la advertencia sobre la edad mínima necesaria para participar en el juego online, en el 95% de los sitios web se incluye al final de la página principal el logo +18. Sólo dos operadores muestran también el aviso del límite de edad en la parte superior de la página de inicio. En algunos casos (39,5%) este logo permite acceder al dominio web dedicado al juego responsable, en otros (42,1%) no se ofrece vínculo. No obstante, la totalidad de los dominios sobre el juego con control o responsabilidad específica la prohibición del acceso a esta actividad recreativa a los menores de 18 años.

En cuanto al mensaje de juego responsable, el 95% de los operadores incluye al final de la página de inicio un enlace a la web “Jugar Bien” de la Dirección General de Ordenación del Juego. Esta página web se creó en el marco de la Estrategia de Juego Responsable de la DGOJ con el fin de aglutinar las herramientas necesarias para fomentar el juego como una actividad de ocio positivo. Respecto a los dominios destinados al juego responsable, el 97,5% de los operadores advierte sobre el riesgo que representa el juego excesivo o compulsivo, las medidas implementadas para su prevención, así como las pruebas de autoevaluación habilitadas para detectar si el jugador se encuentra en una situación de riesgo y, necesita, por tanto, ayuda especializada. En este sentido, se observa, pues, que la mayoría de los operadores (97,5%) sí ofrece un cuestionario para medir si el usuario está experimentando algún problema con el juego. Entre los operadores que incluyen este tipo de ayuda, casi la mitad (48,7%) ofrece el test de juego responsable y prevención de conductas adictivas del juego publicado como anexo I a la Resolución de la Dirección General de Ordenación del Juego (2011). Se trata de una batería de diez cuestiones de respuesta dicotómica (sí/no) que centran su atención, entre otros aspectos, sobre los motivos que subyacen tras la actividad de juego, las posibles interferencias con las obligaciones laborales o de estudio del jugador y el recurso a centros de ayuda para tratar un posible problema de adicción.

El 90% de los dominios de juego responsable incluye el enlace, al menos, a una organización que ofrece información sobre los trastornos asociados al juego y la asistencia necesaria para reparar los efectos negativos producidos. Entre los recursos que aparecen con mayor frecuencia en los sitios web analizados destacan Jugadores Anónimos

(asociación mencionada por el 41,7% de las páginas), Gambling Therapy (41,7%), Federación Española de Jugadores de Azar Rehabilitados (27,8%), la web “Jugar bien” de la DGOJ (27,8%) y Grupos de familias Gam-Anon España (19,4%). En un menor porcentaje (8,3%) se alude a centros sanitarios como la Unidad de Ludopatía del Hospital Ramón y Cajal y la Unidad de Adicciones del Hospital 12 de octubre.

El segundo bloque de cuestiones focalizaba su atención sobre las medidas preventivas específicas que ofrecen los operadores de juego online en los sitios web habilitados a tal efecto.

A excepción de un sitio web dedicado a la modalidad de juego de concursos, el resto de los operadores requiere la activación del registro de usuario para acceder a sus servicios y, por tanto, la utilización de un sistema de verificación que compruebe, en tiempo real, la identidad del jugador. No obstante, sólo 10 operadores indican que, al margen de la comprobación telemática, se reservan el derecho de requerir documentación adicional (como podría ser la copia del documento de identidad con fotografía) para acreditar la mayoría de edad de los jugadores, lo que supone el 25% de la muestra objeto de estudio. Junto a estas medidas de carácter técnico, imperativas para el desarrollo de esta actividad lúdica conforme a la Resolución de la DGOJ (2014), para la protección de los menores, el 57,5% de los operadores recomienda instalar softwares de control parental. En este sentido, es preciso destacar que el 69,6% de los operadores opta por Net Nanny y el 39,1% por Cybersitter.

Conforme al artículo 36.3 del Real Decreto por el que se desarrolla la Ley del Juego (2011), los operadores deben establecer límites económicos para los depósitos que, con carácter diario, semanal o mensual puedan recibir de los usuarios de juego online en las distintas actividades lúdicas. Al respecto, se establecen unas cantidades en el anexo II de este Real Decreto que, a priori, no pueden superarse. No obstante, los jugadores pueden, de forma voluntaria, rebajar estos límites. En el caso contrario, para solicitar su incremento, se precisaría superar las pruebas de autoevaluación de la DGOJ. Esta cuestión se aborda en el 87,5% de los apartados web sobre juego responsable.

Por su parte, con el fin de gestionar el tiempo dedicado al juego, los operadores pueden informar al inicio de sesión del momento en que se realizó la última conexión de forma que el jugador tome conciencia de la frecuencia de juego. Durante la sesión, es posible habilitar un reloj en pantalla que permita controlar el tiempo, así como disponer de temporizadores que faciliten la autolimitación del tiempo de juego. Para los juegos de slots o máquinas de azar, de acuerdo a la Orden HAP/1370/2014 existe la obligación de configurar el tiempo de la sesión antes de comenzar a jugar. El 55% de los apartados web sobre juego responsable informan sobre esta medida.

Respecto a los períodos de enfriamiento o bloqueo, los operadores ofrecen información sobre esta opción en los dominios sobre juego responsable en el 75% de los casos. Los períodos de alejamiento de la actividad de juego para la reflexión acerca del propio comportamiento comprenden desde las 24 horas hasta un lapso temporal inferior a 6 meses. A partir de este período, la desactivación temporal puede tornarse permanente con la fórmula de la autoexclusión. El 80% de los operadores incluyen esta herramienta entre el elenco de medidas destinadas a controlar el juego. En esta línea, el 47,5% de los operadores objeto de estudio incluyen un enlace al final de la página de inicio que posibilita la inscripción en el Registro General de Interdicciones de Acceso al Juego (RGIAJ), el 27,5% lo muestra tanto en la página principal como en el dominio dedicado al juego responsable, el 12,5% sólo en el dominio de juego responsable y el 12,5% prescinde de esta información.

Discusión

Esta investigación pretendía analizar la política de protección al consumidor en las webs de juego online de los operadores con licencia en nuestro país. En líneas generales, y conforme a trabajos previos sobre el tema (Bonello y Griffiths, 2017; Marionneau y Järvinen-Tassopoulos, 2017), la mayoría de nuestros operadores incluyen medidas básicas de información y sensibilización.

Así, y a diferencia de los resultados obtenidos en Khazaal et al. (2013), se garantiza el contacto directo, fácil, permanente y gratuito con los operadores de los sitios web objeto de estudio. Por su parte, la totalidad de los operadores de nuestra muestra objeto de estudio alerta sobre la inadmisión de menores a las salas de juego online. En línea con lo observado en Bonello y Griffiths (2017), casi la totalidad de nuestros operadores informa sobre el carácter pernicioso del juego sin control. También la mayoría habilita pruebas de autoevaluación con relación al comportamiento de juego y, a diferencia de lo observado en Khazaal et al. (2013) y Smeaton y Griffiths (2004) la mayoría ofrece ayuda especializada a través de centros y grupos asistenciales.

No obstante, para poder hablar de un cumplimiento efectivo de los estándares preventivos básicos, y en línea con las observaciones expuestas en Marionneau y Järvinen-Tassopoulos (2017), es preciso prestar atención al modo en que se muestran las medidas destinadas a la información y sensibilización de nuestra sociedad con relación al juego problemático. En este sentido, de las webs analizadas, sólo dos ofrecen en la parte superior de la página principal la advertencia sobre el límite de edad del jugador. El resto incluye esta información en la parte inferior y en caracteres reducidos. La misma observación debe realizarse con relación a la localización del enlace que redirecciona al dominio dedicado al juego responsable. A excepción de cuatro operadores, en el resto de sitios web se ubica el enlace pertinente en la

parte inferior de la página principal. El color y el tamaño de la tipografía con que se muestran dichos enlaces constituyen elementos que también precisan mejoras.

Por otra parte, se detectan déficits de información con relación a las medidas preventivas específicas. En este sentido, se requiere que un mayor número de operadores ofrezcan a la sociedad y, en particular, a los usuarios de los sitios web, información sobre las herramientas habilitadas para jugar con control en sus salas de juego online. Pese al imperativo legal de limitar la cantidad de los depósitos de los jugadores, no todos los operadores incluyen esta información. En la misma línea, sería preciso incrementar el número de operadores que informen sobre la obligación legal de limitar el tiempo de sesión para los juegos de slots o máquinas de azar. Del mismo modo, menos de la mitad de los operadores facilita en la página de inicio el enlace para la inscripción en el Registro General de Interdicción de Acceso al Juego.

Por lo que se refiere a la protección de los menores, coincidimos con Chóliz y Lamas (2017) en la dificultad del control etario en el entorno online. Pese a la utilización de mecanismos de verificación que comprueban, de forma telemática, la identidad del jugador, sólo una cuarta parte de los operadores objeto de estudio indica en el dominio de juego responsable que se reserva el derecho de solicitar documentación adicional para verificar la identidad de los jugadores. No obstante, con el fin de reforzar la identificación de los participantes, la Resolución de la Dirección General de Ordenación del Juego (2018), con entrada en vigor el 30 de marzo de 2019, establece la obligatoriedad de verificar de forma documental los datos aportados por los usuarios. La ausencia de prueba documental tendrá repercusiones sobre el límite de depósitos y la retirada de los premios.

La principal limitación de este trabajo reside en su carácter descriptivo y en la imposibilidad de conocer la efectividad de las políticas de protección al consumidor en la prevención del juego patológico. Así, por ejemplo, el hecho de supeditar la eliminación o el incremento de los límites de depósito del jugador a la cumplimentación de una prueba de autoevaluación genera dudas sobre la idoneidad de este protocolo de actuación sobre jugadores en riesgo cuyas facultades podrían estar mermadas.

Por otra parte, como se ha visto, sería necesario prestar atención al modo en que se muestra la información. Trabajos posteriores deberían utilizar las técnicas de seguimiento ocular para determinar el grado de receptividad de los usuarios a las herramientas para el juego responsable en los sitios web. Pese a las recomendaciones emitidas desde diversas instancias con relación al contenido a incluir para la promoción de un juego responsable, apenas existen indicaciones sobre las características formales precisas para asegurar una correcta percepción. En este sentido, sólo las medidas de juego responsable de la Federación Española de Jugadores de Azar Rehabilitados advierten de la necesidad de incluir un enlace claro (del mismo tamaño de letra

que el logo de Juego Seguro) al sitio web de, al menos, una organización preparada para atender a jugadores con problemas. No obstante, se requieren indicaciones más precisas con relación a la “letra pequeña” de los sitios web de juego online con el fin de conseguir un diseño web efectivo.

El Juego Responsable implica una decisión informada y educada por parte de los consumidores con el único objetivo del entretenimiento y la distracción. Para conseguir este propósito, los operadores de juego online deben realizar los esfuerzos necesarios para armonizar los intereses económicos con la debida protección de la salud de los consumidores. La ausencia de reglamentación en relación con los mensajes de información y advertencia que deben figurar en los sitios web sobre los riesgos derivados de la práctica del juego dificulta este cometido. Para su cumplimiento efectivo, se precisan mejoras que afectan tanto al fondo como a la forma de dichos mensajes.

Conflicto de interés

La autora del artículo declara que no existe ningún conflicto de interés.

Referencias

- Bonello, M. y Griffiths, M. D. (2017). Analysing consumer protection for gamblers across different online gambling operators: A descriptive study. *Gaming Law Review and Economics*, 21, 278-285. doi:10.1089/glre.2017.2134.
- Buil, P., Solé, M. J. y García, P. (2015). La regulación publicitaria de los juegos de azar online en España. Una reflexión sobre la protección del menor. *Adicciones*, 27, 198-204.
- Canale, N., Griffiths, M. D., Vieno, A., Siciliano, V. y Molinaro, S. (2016). Impact of Internet gambling on problem gambling among adolescents in Italy: Findings from a large-scale nationally representative survey. *Computers in Human Behavior*, 57, 99-106. doi:10.1016/j.chb.2015.12.020.
- Chóliz, M. (2013). Una propuesta de juego responsable en la situación española actual. *Revista Infocop Online*. Recuperado de http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4619.
- Chóliz, M. y Saiz-Ruiz, J. (2016). Regular el juego para prevenir la adicción: hoy más necesario que nunca. *Adicciones*, 28, 174-181.
- Chóliz, M. y Lamas, J. (2017). ¡Hagan juego, menores! Frecuencia de juego en menores de edad y su relación con indicadores de adicción al juego. *Revista Española de Drogodependencias*, 42, 34-47.
- Dirección General de Ordenación del Juego (2015). *Estudio sobre prevalencia, comportamiento y características de los usuarios de juego de azar en España*. Dirección

- General de Ordenación del Juego. Madrid: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Recuperado de <https://www.ordenacionjuego.es/es/estudio-prevalencia>.
- Dirección General de Ordenación del Juego (2018). *Mercado del Juego Online en España. Informe 2 trimestre 2018*. Dirección General de Ordenación del Juego. Madrid: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Recuperado de <https://www.ordenacionjuego.es/es/informes-trimestrales>.
- Effertz, T., Bischof, A., Rumpf, H.J., Meyer, C. y John, U. (2018). The effect of online gambling on gambling problems and resulting economic health costs in Germany. *European Journal of Health Economics*, 19, 967-978. doi:10.1007/s10198-017-0945-z.
- Federación Española de Jugadores de Azar Rehabilitados (FEJAR). *Medidas de juego responsable*. Recuperado de <https://goo.gl/QVbU9T>.
- Gainsbury, S. M., Russell, A., Hing, N., Wood, R., Lubman, D. I. y Blaszczynski, A. (2014). The prevalence and determinants of problem gambling in Australia: assessing the impact of interactive gambling and new technologies. *Psychology of Addictive Behaviors*, 28, 769-779. doi:10.1037/a0036207.
- García, P., Buil, P. y Solé, M. J. (2016). Consumo de riesgo: menores y juegos de azar online. El problema del "juego responsable". *Política y Sociedad*, 53, 551-575. doi:10.5209/rev_POSO.2016.v53.n2.47921.
- Khazaal, Y., Chatton, A., Bouvard, A., Khiari, H., Achab, S. y Zullino, D. (2013). Internet Poker Websites and Pathological Gambling Prevention Policy. *Journal of Gambling Studies*, 29, 51-59. doi:10.1007/s10899-011-9288-3.
- Ley 34/2002, de 11 de julio, de servicios de la sociedad de la información y de comercio electrónico (BOE núm. 166, de 12 de julio de 2002). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-13758>.
- Ley 12/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego (BOE núm. 127, de 28 de mayo de 2011). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-9280>.
- Marionneau, V. y Järvinen-Tassopoulos, J. (2017). Consumer protection in licensed online gambling markets in France: the role of responsible gambling tools. *Addiction Research & Theory*, 25, 436-443. doi:10.1080/16066359.2017.1314464.
- Orden EHA/3124/2011, de 16 de noviembre, por la que se aprueba el pliego de bases que regirán la convocatoria de licencias generales para el desarrollo y explotación de actividades de juego de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego (BOE núm. 278, de 18 de noviembre de 2011). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-18053>.
- Orden HAP/1995/2014, de 29 de octubre, por la que se aprueba el pliego de bases que regirán la convocatoria de licencias generales para el desarrollo y explotación de actividades de juego de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego (BOE núm. 264, de 31 de octubre de 2014). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-11168>.
- Orden HFP/1227/2017, de 5 de diciembre, por la que se aprueba el pliego de bases que regirán la convocatoria de licencias generales para el desarrollo y explotación de actividades de juego de la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego (BOE núm. 305, de 16 de diciembre de 2017). Recuperado de https://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2017-14856.
- Orden HAP/1370/2014, de 25 de julio, por la que se aprueba la reglamentación básica del juego de máquinas de azar (BOE núm. 184, de 30 de julio de 2014). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-8135>.
- Real Decreto 1614/2011, de 14 de noviembre, por el que se desarrolla la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego, en lo relativo a licencias, autorizaciones y registros del juego (BOE núm. 275, de 15 de noviembre de 2011). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-17836>.
- Recomendación de la Comisión de 14 de julio de 2014 relativa a principios para la protección de los consumidores y los usuarios de servicios de juego en línea y la prevención del juego en línea entre los menores (2014/478/UE) (DOUE L214, de 19 de julio de 2014). Recuperado de <https://www.boe.es/doue/2014/214/L00038-00046.pdf>.
- Resolución del Parlamento Europeo, de 10 de marzo de 2009, sobre la integridad de los juegos de azar en línea (2008/2215 (INI) (DOUE C87 E, de 1 de abril de 2010). Recuperado de <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P6-TA-2009-0097+0+DOC+PDF+V0//ES>.
- Resolución de 16 de noviembre de 2011, de la Dirección General de Ordenación del Juego, por la que, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 36 del Real Decreto 1614/2011, de 14 de noviembre, por el que se desarrolla la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego, en lo relativo a licencias, autorizaciones y registros del juego, se establece el test de juego responsable y de prevención de conductas adictivas del juego (BOE núm. 278, de 18 de noviembre de 2011). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-18060>.
- Resolución de 6 de octubre de 2014, de la Dirección General de Ordenación del Juego, por la que se aprueba la disposición por la que se desarrollan las especificaciones técnicas de juego, trazabilidad y seguridad que deben cumplir los sistemas técnicos de juego de carácter no reservado objeto de licencias otorgadas al amparo de la Ley 13/2011, de 27 de mayo,

de regulación del juego (BOE, núm. 246, de 10 de octubre de 2014). Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-10302>.

Resolución de 31 de octubre de 2018, de la Dirección General de Ordenación del Juego, por la que se modifican determinadas resoluciones sobre las actividades de juego previstas en la Ley 13/2011, de 27 de mayo, de regulación del juego (BOE, núm. 270, de 8 de noviembre de 2018). Recuperado de https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-15298.

Smeaton, M. y Griffiths, M. (2004). Internet Gambling and Social Responsibility: An Exploratory Study. *CyberPsychology & Behavior*, 7, 49-57. doi:10.1089/109493104322820110.

Yazdi, K. y Kazdzian, C. (2017). Addictive potential of online-gambling. A prevalence study from Austria. *Psychiatria Danubina*, 29, 376-378. doi:10.24869/psyd.2017.376.

Adicciones: viejas terapias grupales (TG) y nuevos pacientes

Addictions: Old Group Psychotherapies (GP) and New Patients

MIQUEL MONRAS*, LLUISA ORTEGA*, SILVIA MONDON*, ANA LOPEZ-LAZCANO*, ANNA LLIGOÑA*.

* Addiction Treatment Unit. Hospital Clínic de Barcelona (UA-HCB). GRAC (Grup de Recerca en Addiccions Clínic).

Las terapias grupales (TG) son una técnica clásica en el tratamiento de las adicciones. En 1988 las usaban en USA el 94% de centros ambulatorios de tratamiento de drogas (Price et al., 1991).

Alguna forma de TG aparece como técnica habitual en todas las guías clínicas sobre adicciones, como la de Sociodrogalcohol (Pascual, Serecigni, Pereiro y Bobes, 2013). Sólo en Amazon hay casi 8000 publicaciones sobre TG.

Sin embargo las publicaciones científicas sobre TG y alcoholismo referenciadas en Pubmed han disminuido a una tercera parte en los últimos 50 años y se dispone de poca evidencia científica sobre su efectividad (Monras et al., 2000; Weiss, Jaffee, de Menil y Cogley, 2004; Miller y Wilbourne, 2002; Kim et al., 2012).

En las Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol de Oviedo ya se habló de todo ello (Monras, 2017). En la propia revista Adicciones solo se encuentran 13 referencias sobre TG, muchas de las cuales solo de forma colateral o como formato de administración de otras terapias. La última referencia de la revista data del 2015 (Tirado-Muñoz, Gilchrist, Lligoña, Gilbert y Torrens, 2015).

La Unidad de Adicciones del Hospital Clínic de Barcelona (UA-HCB) tiene más de 50 años de experiencia en TG. Existía últimamente la sensación de tener menos grupos de terapia y pacientes en TG. La revisión de nuestros registros de los últimos 20 años confirmó una disminución paulatina en el número de grupos de TG ambulatorios del 66% y del número de indicaciones de TG/año del 72%.

No habiendo cambiado significativamente el número de pacientes que atendemos, hipotetizamos si podíamos haber endurecido inadvertidamente nuestros criterios de indicación de TG o que hubieran cambiado las características de los pacientes tratados.

Los criterios de indicación de TG en la UA-HCB se han ido ampliando del paciente alcohólico clásico al que también consume otras sustancias (cannabis, cocaína y benzodiacepinas sobretodo) y no presenta trastornos psiquiátricos o cognitivos graves.

Para conocer si había distorsiones en el tipo de pacientes seleccionados (por exceso o defecto) debido a la variación de estos criterios, reclutamos transversalmente 182 pacientes visitados ambulatoriamente por un trastorno por uso de sustancias (TUS) durante un periodo consecutivo de 15 días comprobando sus indicaciones de TG y los criterios seguidos.

La primera sorpresa fue que la edad media (51,4 años) y el porcentaje de mujeres (33,5%) era muy superior al de muestras anteriores (Monras et al., 2000) y que llevaban en tratamiento una media de 20±25 meses.

También que el porcentaje de no indicación de TG inicial era muy elevado (75%, Gráfico 1), aunque después disminuyó al 66%. Con los mismos pacientes/año y con menos indicaciones de TG/año debemos inferir que este porcentaje de indicaciones es inferior del de años anteriores.

Revisando las indicaciones de TG de todos los pacientes (Gráfico 1) no encontramos ninguno excluido de TG sin

Recibido: Junio 2019; Aceptado: Julio 2019.

Enviar correspondencia a: Miquel Monras.

Addiction Treatment Unit. Hospital Clínic de Barcelona (UA-HCB) Institut Clínic de Neurociències. Servicio de Psiquiatría, Villarroel 170, escalera 9-6°; 08036 Barcelona, Spain. Tel.+34 932274210. Email: mmonras@clinic.ub.es.

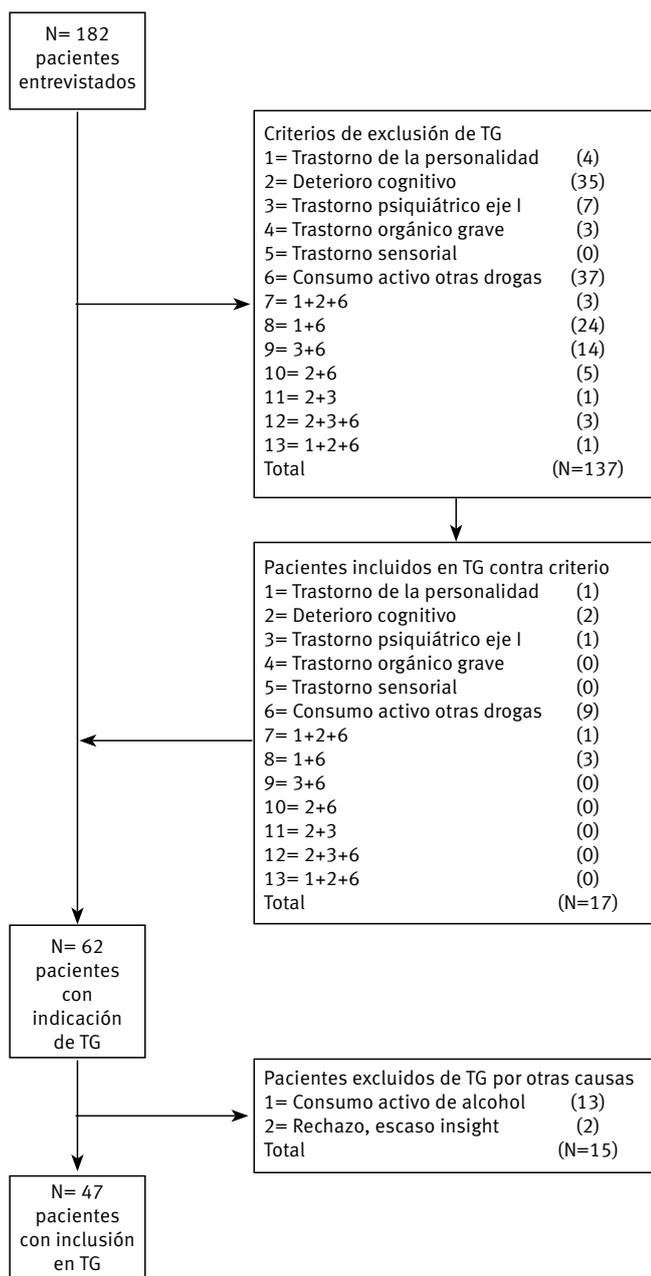


Grafico 1. Diagrama de flujo de los pacientes evaluados y criterios de exclusión e inclusión a terapia grupal (TG) seguidos.

causa objetiva (137 pacientes), la mayor parte de veces más de una. Por el contrario existía un proceso de “repeca” de 17 de los 137 inicialmente rechazados, que incluyó en TG a pacientes con consumo activo de otras drogas, deterioro cognitivo y/o trastornos de la personalidad.

La conclusión de nuestra experiencia es que la comorbilidad psiquiátrica y la frecuencia del policonsumo de drogas ha aumentado (un 75% de la muestra), lo que dificulta el uso de instrumentos clásicos como la TG. Los profesionales vamos a remolque intentando adaptarlos a estas nuevas realidades. Pero esta adaptación es posible y positiva y pasa por: i) flexibilizar las indicaciones de TG mediante una valoración más individualizada de los pacientes con TP, trastornos cognitivos o consumo activo de alguna droga

secundaria, ii) adecuado control psicoterapéutico de estos pacientes con mayor riesgo de recaída y de afectar negativamente las dinámicas grupales, iii) mayor formación de los terapeutas para poder manejar a estos pacientes, iv) creación de grupos para pacientes con características y objetivos específicos, como son los consumidores activos de alcohol (porque quieren beber o porque no pueden evitarlo), o los mayores de 60 años, muchos con deterioro cognitivo.

Parecería que estos hechos son generalizables a toda España, visto que las publicaciones científicas disminuyen y el uso de las TG continua, como indica una encuesta del Grupo de Trabajo de Conductas Adictivas del Colegio Oficial de la Psicología de Catalunya que en 2016 encontró que la TG era la tercera técnica más utilizada (80,9%) en los centros públicos.

En un momento en que la elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica empuja a los equipos y los profesionales a la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos (Torrens, Mestre-Pintó, Montanari, Vicente y Domingo-Salvany, 2017) quizás una opción es adecuar y modernizar instrumentos clásicos como la TG.

Suponiendo que los pacientes TUS y las TG son en España similares a nuestra práctica asistencial, la lógica indica que se tendría que potenciar la investigación y la publicación de las experiencias sobre adaptaciones de las TG a las nuevas realidades.

Conflicto de intereses:

No existe ningún conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Referencias:

- Kim, J.W., Choi, Y.S., Shin, K.C., Kim, O.H., Lee, D.Y., Jung, M.H., ... Choi, I.G. (2012). The Effectiveness of Continuing Group Psychotherapy for Outpatients with Alcohol Dependence: 77-Month Outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36, 686–692. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01643.x.
- Miller, W.R. y Wilbourne, P.L. (2002). Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*, 97, 265–277. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00019.x.
- Monras, M., Freixa, N., Ortega, L., Lligoña, A., Mondon, S. y Gual, A. (2000). Eficacia de la terapia de grupo para alcohólicos. Resultados de un ensayo clínico controlado. *Medicina Clínica*, 115, 126–131.
- Monras, M. (2017). Eficacia de la terapia de grupo para alcohólicos. Ponencia presentada en las XLIV Jornadas Nacionales Socidrogalcohol, Oviedo.
- Pascual, F., Serecigni, J.G., Pereiro, C. y Bobes, J. (2013). *Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. 3era edición*. Madrid: Socidrogalcohol.

- Price, R.H., Burke, A.C., D'Aunno, T.A., Klingel, D.M., McCaughrin, W.C., Rafferty, J.A. y Vaughn, T.E. (1991). Out-patient drug abuse treatment services, 1988: results of a national survey. *NIDA Research Monograph*, 106, 63-92.
- Tirado-Muñoz, J., Gilchrist, G., Lligoña, E., Gilbert, L. y Torrens, M. (2015). A group intervention to reduce intimate partner violence among female drug users. Results from a randomized controlled pilot trial in a community substance-abuse center. *Adicciones*, 27, 168-78. doi:10.20882/adicciones.703.
- Torrens, M., Mestre-Pintó, J.I., Montanari, L., Vicente, J. y Domingo-Salvany, A. (2017). Dual diagnosis: an European perspective. *Adicciones*, 29, 3-5. doi:10.20882/adicciones.933.
- Weiss, R.D., Jaffee, W.B., de Menil, V.P. y Cogley, C.B. (2004). Group therapy for substance use disorders: what do we know? *Harvard Review of Psychiatry*, 12, 339-350. doi: 10.1080/10673220490905723.

Variación en el patrón de consumo de cannabinoides sintéticos de una paciente a lo largo de 2018

Variation in the pattern of synthetic cannabinoid use by a female patient during 2018

DAVID FABREGAT-SAFONT*, CARMEN RIPOLL**, TERESA ORENGO***, JUAN V. SANCHO*, FÉLIX HERNÁNDEZ*, MARÍA IBÁÑEZ*.

* Research Institute for Pesticides and Water. University Jaume I, Castellón. España.

** Addictions Treatment Unit Campanar, Valencia. España.

*** Addictions Treatment Unit Grao-Clínico, Valencia. España.

El consumo de cannabinoides sintéticos (CS) es, en la actualidad, objeto de gran preocupación. Una búsqueda rápida en la bibliografía muestra cómo estos compuestos han sido relacionados con numerosas intoxicaciones (Adams et al., 2017; Kusano et al., 2018). El Sistema Español de Alerta Temprana (SEAT) ha notificado la detección en 7 nuevos CS desde 2014 (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2017). Además, se han reportado diversos CS presentes en *herbal blends* adquiridas en tiendas españolas (Ibáñez et al., 2013). No obstante, la detección del consumo de CS a través del análisis de orina no se puede realizar de forma directa ya que estas sustancias se metabolizan rápida y completamente, siendo necesario detectar sus principales metabolitos (Scheidweiler, Jarvis y Huestis, 2015).

En este trabajo se ha realizado el seguimiento de una consumidora de CS que acudía a una Unidad de Conductas Adictivas (UCA) de Valencia (España). Se analizaron muestras de orina de la paciente, así como hierbas y cigarrillos que se le requisaron. También se analizaron hierbas vendidas en la *smart-shop* donde se sospechaba que compraba la paciente. El cambio observado en el patrón de consumo se relacionó con la prohibición de ciertos cannabinoides en España (Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, 2018).

Las muestras de orina y hierbas se recogieron en las UCAs participantes en el estudio, siguiendo el protocolo aprobado por el comité de ética local (Ref: DGNRI6 14-24-10). La orina y las hierbas incautadas a la paciente se

recogieron en la UCA donde recibe tratamiento, mientras que la segunda UCA incautó hierbas y cigarrillos a otros pacientes. Adicionalmente, se compraron hierbas en una conocida *smart-shop* de la localidad donde vive la paciente. El análisis de hierbas y orinas se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en bibliografía (Fabregat-Safont et al., 2017; Ibáñez et al., 2013).

Los análisis se realizaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas de alta resolución. Se utilizó un cromatógrafo de líquidos Acquity I-Class (Waters, Milford, MA, USA) acoplado a un sistema Vion IMS Qtof (Waters, Manchester, UK) usando ionización por electrospray.

Cuando la paciente acude a la UCA es una adolescente de 17 años que fue adoptada a los 6, procedente de los países del Este. Consulta por consumo de cannabis y acude por presión de los padres, ya que tiene nula conciencia del problema. Ha seguido tratamiento en psiquiatría infantil desde los 11 años por trastornos del comportamiento y retraso mental leve. La relación con los padres no es buena y, además, resultan poco eficaces en el manejo de la paciente. Ha tenido conductas autolesivas y problemas con Fiscalía de Menores sin consecuencias. Ha abandonado los estudios.

La paciente reconoció en las entrevistas realizadas antes del verano el consumo de cierta hierba llamada *Hardcore* (Figura 1A). Tras analizar este producto, se encontraron hasta 3 CS, todos pertenecientes a la misma familia: XLR-11, UR-144 y, en menor proporción, el análogo N-pentil clorado del UR-144. Una vez conocida la composición del

Recibido: Julio 2019; Aceptado: Noviembre 2019.

Enviar correspondencia a:

María Ibáñez, Instituto Universitario de Plaguicidas y Aguas, Universitat Jaume I de Castelló.

E-mail: ibanezm@uji.es

producto, se buscaron en la orina de la paciente los metabolitos descritos para el XLR-11 y UR-144 (Jang et al., 2016). En 2 de las 3 muestras de orina recogidas a la pa-

ciente durante el primer semestre de 2018, se detectó el principal metabolito del XLR-11 (ácido *N*-pentanoico).



Figura 1. Muestras de consumo analizadas. **A** Hierba *Hardcore* que contiene XLR-11 y UR-144. **B, C** Hierbas incautadas en las UCAs que contienen 5F-ADB. **D** Cigarro incautado en la UCA que contiene 5F-ADB. **E** Hierba *Matador* que contiene 5F-ADB.

Sin embargo, en la orina recogida después del verano, ya no se encontró ningún metabolito del XLR-11. Así pues, o el sujeto había dejado de consumir CS, o habían cambiado sus hábitos de consumo. Una rápida búsqueda en la legislación española reveló que el XLR-11 había sido prohibido en el Boletín Oficial del Estado el 12 de julio de 2018, (Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, 2018). Parecía lógico pensar que el sujeto hubiese cambiado sus patrones de consumo, aunque se desconocía que sustancia pudiera estar fumando en ese momento. Semanas después, se le incautaron diversas muestras de hierba (Figura 1B). Los análisis revelaron un nuevo y peligroso CS conocido como 5F-ADB o 5F-MDMB-PINACA. A este compuesto se le atribuye una elevada potencia (Banister et al., 2016) y ha sido relacionado con diversas muertes (Hasegawa et al., 2015; Kusano et al., 2018).

Una vez identificado este nuevo CS, se reprocesaron las muestras de orina buscando 3 metabolitos descritos para el 5F-ADB (Kusano et al., 2018). En 2 de las 6 muestras tomadas a la paciente tras el verano, se detectaron los tres metabolitos principales del 5F-ADB. Los resultados obtenidos sugieren que la prohibición del XLR-11 instigó a los fabri-

cantes y/o vendedores de nuevas sustancias psicoactivas a cambiar este producto por otro que no estuviera legislado.

Unas semanas después, se recogió una tercera hierba (Figura 1C) y un cigarro (Figura 1D) en dos sujetos atendidos en la segunda UCA participante. Además, se adquirió una nueva *herbal blend* disponible en la *smart-shop* local (*Matador*, Figura 1E). En todas estas muestras se encontró 5F-ADB, sugiriendo que esta sustancia se empezó a consumir de forma frecuente en Valencia después del verano.

Nuestro trabajo ilustra cómo la prohibición de CS puede alterar sus patrones de consumo. Estos resultados sugieren que las tendencias de consumo de CS dependen en gran medida de la legislación vigente, de modo que cuando un cannabinoide se prohíbe, desaparece del mercado y se sustituye por un nuevo compuesto, que llega rápidamente a las calles.

Reconocimientos

Los autores agradecen la financiación recibida del Ministerio de Economía y Competitividad de España (Proyecto CTQ2015-65603-P) y por la Universitat Jaume I (Pro-

yecto UJI-B2018-19). David Fabregat-Safont agradece al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España su contrato predoctoral (Beca FPU15/02033).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés.

Referencias

- Adams, A. J., Banister, S. D., Irizarry, L., Trecki, J., Schwartz, M. y Gerona, R. (2017). "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *New England Journal of Medicine*, 376, 235–242. doi:10.1056/NEJMoal610300.
- Banister, S. D., Longworth, M., Kevin, R., Sachdev, S., Santiago, M., Stuart, J., ... Kassiou, M. (2016). Pharmacology of Valinate and tert -Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. *ACS Chemical Neuroscience*, 7, 1241–1254. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00137.
- Fabregat-Safont, D., Barneo-Muñoz, M., Martínez-García, F., Sancho, J. V., Hernández, F. y Ibáñez, M. (2017). Proposal of 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine consumption biomarkers through identification of in vivo metabolites from mice. *Journal of Chromatography A*, 1508. doi:10.1016/j.chroma.2017.06.010.
- Hasegawa, K., Wurita, A., Minakata, K., Gonmori, K., Yamagishi, I., Nozawa, H., ... Suzuki, O. (2015). Identification and quantitation of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicology*, 33, 112–121. doi:10.1007/s11419-014-0259-0.
- Ibáñez, M., Bijlsma, L., van Nuijs, A. L. N., Sancho, J. V., Haro, G., Covaci, A. y Hernández, F. (2013). Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends. *Journal of Mass Spectrometry*, 48, 685–694. doi:10.1002/jms.3217.
- Jang, M., Kim, I. S., Park, Y. N., Kim, J., Han, I., Baeck, S., ... Yoo, H. H. (2016). Determination of urinary metabolites of XLR-11 by liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408, 503–516. doi:10.1007/s00216-015-9116-1.
- Kusano, M., Zaitu, K., Taki, K., Hisatsune, K., Nakajima, J., Moriyasu, T., ... Ishii, A. (2018). Fatal intoxication by 5F-ADB and diphenidine: Detection, quantification, and investigation of their main metabolic pathways in humans by LC/MS/MS and LC/Q-TOFMS. *Drug Testing and Analysis*, 10, 284–293. doi:10.1002/dta.2215.
- Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (2018). *BOE-A-2018-10185*. Boletín Oficial Del Estado, 175, 73005-73006.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2017). *INFORME 2017. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Observatorio Español de La Droga y Las Toxicomanías. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales.
- Scheidweiler, K. B., Jarvis, M. J. Y. y Huestis, M. A. (2015). Nontargeted SWATH acquisition for identifying 47 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-high-resolution tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407, 883–897. doi:10.1007/s00216-014-8118-8.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

Ante la preparación de un artículo de cara a su publicación se deben revisar y aplicar las normas extensas, que pueden ser consultadas en www.adicciones.es

Adicciones está editada por Socidrogalcohol, Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y otras Toxicomanías. Adicciones publica artículos originales sobre el tratamiento, la prevención, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones de cualquier tipo, procedentes de distintas disciplinas (medicina, psicología, investigación básica, investigación social, etc.). Todos los artículos son seleccionados después de pasar un proceso de revisión anónimo hecho por expertos en cada tema. Adicciones publica 4 números al año. Adicciones tiene las secciones de editorial, artículos originales, informes breves, artículos de revisión y cartas al director. La revista se publica en español, aunque admite artículos en inglés. Cuando publica un artículo en inglés, puede exigir su traducción también al español, pero no es la norma.

Papel. La revista Adicciones está impresa en papel estucado fabricado con pastas libres de cloro (TCF).

Conflictos de intereses. La política de la revista es que en todos los artículos y editoriales conste expresamente la existencia o no de conflicto de intereses en el apartado correspondiente. Todos los conflictos de interés son importantes, pero especial cuidado hay que poner en el caso de haber recibido para el estudio financiación de la industria farmacéutica, alcoholera, tabaquera, etc. La revista Adicciones sigue en este tema las recomendaciones de ISAJE (International Society of Addiction Journal Editors). Tener conflicto de intereses no significa no poder publicar el artículo. En caso de duda sobre esta cuestión se debe contactar con el editor.

Autoría. Es muy importante que únicamente se consideren autores aquellos que han hecho sustanciales contribuciones: 1) a la concepción y diseño, adquisición de datos, o el análisis e interpretación de datos; 2) a la redacción del artículo o a su revisión crítica; y 3) que ha dado su aprobación de la versión que se publicará. Los autores deben asegurarse de que partes significativas del material aportado no ha sido publicado con anterioridad. En caso de que puedan tener dudas sobre el cumplimiento de esta norma, deberán presentar copias de lo publicado o de lo presentado para publicación a otras revistas antes de poder ser considerado el artículo para su revisión. En caso de dudas sobre alguno de los aspectos anteriores los autores deben consultar el acuerdo de Farmington al que está adherida la revista Adicciones (Anexo 1), las normas de "Sponsorship, authorship, and accountability" del International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org/sponsor.htm) o las normas de publicación de la American Psychological Association, 6ª edición (2010) (www.apastyle.org). El editor de la revista puede dirigirse a los autores del artículo para que especifiquen cual ha sido la contribución de cada uno de ellos.

Preparación de manuscritos. Los autores deben seguir exclusivamente para la presentación de sus manuscritos las Normas de Publicación de la American Psychological Association (6ª edición, 2010; <http://www.apastyle.org>). Las excepciones a esta regla son mínimas y dependen sólo de las diferencias que puede haber en el uso del español y del inglés. Por ejemplo, los ingleses utilizan en la bibliografía el signo '&' antes del último autor, mientras que en español dicho signo se corresponde exactamente con la 'y' (por tanto los artículos en español utilizarán solo la 'y'); otra diferencia puede ser en los títulos de los artículos, puesto que en inglés se pone en mayúscula la primera letra de muchas de las palabras, mientras que en español sólo ponemos la primera...

NO existe un límite exacto de palabras para los trabajos que se presenten. Pero deberá cuidarse mucho que toda la información que se incluya sea estrictamente la necesaria.

Es importante que los artículos sean interesantes para la comunidad científica del campo de las adicciones. Se evitarán trabajos que se refieran a realidades muy concretas –a menos que precisamente en ello resida su interés-, o que sean básicamente descriptivos –a menos, nuevamente, que se trate de algo novedoso.

Artículos originales. Serán preferentemente trabajos de investigación clínicos o experimentales sobre el campo de las drogodependencias o las adicciones. Pero también pueden ser aceptados trabajos teóricos o de otro tipo.

Informes breves. En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, casos clínicos, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, primeros resultados de un estudio amplio, etc.) pueden ser publicados de forma abreviada y rápida.

Artículos de revisión. Presentarán la actualización de un tema de forma rigurosa y exhaustiva. Deberán regirse normalmente por metodologías sistematizadas. El contenido del artículo podrá llevar los apartados necesarios para la mejor comprensión de los lectores. En su parte final debe aparecer un apartado de discusión o conclusiones. La extensión preferiblemente no debería superar las 5.000 palabras, pero siempre que esté justificado, se admitirían revisiones más largas.

Cartas al Director. Tendrán normalmente un máximo de 800 palabras, 10 referencias y una tabla o figura. Pueden consistir en una presentación breve sobre algo novedoso, una investigación original, o la contestación o matización a un artículo publicado en la revista. Cuando sea éste el caso la carta tendrá que recibirse dentro de las 6 semanas subsiguientes a la publicación del artículo en el número de la revista

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

Envío electrónico. La forma más rápida y preferente de enviar artículos para su revisión editorial es a través de www.adicciones.es. Allí encontrará todas las instrucciones a seguir y la forma de adjuntar el original. Todo el seguimiento del proceso de revisión y editorial se realizará a través de la web (a través de la plataforma de RECYT). Ésta es la única forma prevista para envío de artículos (pero si tiene alguna duda puede comunicarse con secretaria@adicciones.es). Será muy útil para facilitar el proceso de revisión que en el momento del envío del artículo proporcione a través de la misma plataforma información sobre por lo menos dos posibles revisores para su artículo (nombre, institución y correo electrónico). Estos revisores deberán ser expertos en el tema y no estar ligados a la investigación que se desarrolla en el trabajo presentado. Tampoco podrán pertenecer al actual Comité de Redacción o Editorial. La revista se reserva la decisión de utilizar o no dichos revisores propuestos. El editor señalará además normalmente otros revisores. Recordar que el proceso de revisión es anónimo para los autores. Caso de que no fuese posible por alguna razón o tuviese algún problema con el envío del artículo a través de la web, le agradeceremos que se ponga en contacto con secretaria@adicciones.es o al teléfono (+34) 971727434 o a Editor de Adicciones. Rambla, 15, 2ª, 3ª. 07003 Palma de Mallorca.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

Todas las hojas deberán ir numeradas correlativamente en la parte superior derecha. Cada parte del manuscrito empezará una página en el siguiente orden:

1. En la *primera página* del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos:

- Título del artículo, en minúsculas (en castellano e inglés) excepto la letra inicial.
- Nombre de los autores completo (no sólo iniciales), y uno o dos apellidos del/los autor/es (p. ej.: Miguel García o Miguel García Rodríguez o bien Miguel García-Rodríguez, teniendo en cuenta que la forma que hayan utilizado los autores es la que se enviará a las bases de datos) en minúsculas, excepto la letra inicial. Los distintos autores vendrán separados por punto y coma. Detrás del apellido de cada autor, sin espacio intermedio y en superíndice, deberá ir un asterisco de llamada (1 asterisco para el primero, 2 para el segundo, etc.). Estos asteriscos son necesarios para indicar en el siguiente punto la institución donde se ha realizado el trabajo.
- Precedidos por un asterisco o los que fuesen necesarios –según el punto anterior– se indicarán el nombre/s del centro/s donde se ha realizado el trabajo o donde trabajan los autores.

Al final de la primera página (no como 'nota al pie') se colocará este texto: "Enviar correspondencia a: ...", indicando el nombre, la dirección postal, correo electrónico u otra información mediante la cual el autor elegido podrá ser contactado. Este será

el autor al cual la secretaría se dirigirá durante el proceso de revisión, a menos que se acuerde mutuamente otra solución.

2. La *segunda hoja* del artículo incluirá un resumen del trabajo presentado, tanto en español como en inglés. Dicho resumen tendrá alrededor de 250 palabras. Siguiendo las normas de publicación internacional ya citadas, el resumen debe especificar los objetivos del estudio o investigación; la metodología fundamental utilizada; los principales resultados; y las conclusiones más importantes y/o novedosas. El resumen debe redactarse en uno o varios párrafos siguiendo las normas de publicación de la APA, sin atender a las divisiones de antecedentes, método, etc.

Después del resumen se incluirá un listado de alrededor de 5 Palabras clave en español y luego en inglés (Key words) en minúsculas y separadas por comas que, a ser posible, se adapten a las normalmente utilizadas en los índices al uso (ej., Index Medicus, Psychological Abstracts, Índice Médico Español).

3. La *tercera hoja* dará inicio al texto del artículo. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siguiendo, siempre que sea posible por las características del estudio, el esquema general siguiente: Introducción (no obstante la palabra introducción no se pondrá, pues se da por supuesta), Método, Resultados, Discusión, Reconocimientos, Conflicto de intereses y Referencias.

Introducción. Será breve y deberá proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No debe contener tablas ni figuras, a menos que sean imprescindibles para la comprensión del texto. Debe incluir un último párrafo en el que se exponga de forma clara el o los objetivos del trabajo. Siempre que se pretenda publicar una observación muy infrecuente, debe precisarse en el texto el método de pesquisa bibliográfica, las palabras claves empleadas, los años de cobertura y la fecha de actualización.

Métodos. Se describirá claramente la metodología empleada (selección de la muestra, como se recogieron los datos, instrumentos de recogida de datos o de evaluación, temporalización,...). Se deben identificar los métodos, instrumentos de evaluación, tratamientos, fármacos utilizados, aparatos, sistema de evaluación, pruebas estadísticas si son novedosas, métodos nuevos, etc. Debe especificarse el tipo de estudio (descriptivo, epidemiológico, experimental, ensayo clínico, etc.), sistema de asignación de los sujetos a grupos, aleatorización, etc. Cuando haya un protocolo debe citarse. Cuando los experimentos son realizados con animales o el ensayo es experimental en humanos debe especificarse explícitamente que se han seguido las normas éticas deontológicas, de investigación y que se han cumplido los convenios internacionales de experimentación animal o humana. Debe especificarse el tipo de análisis estadístico que se va a utilizar, describirlo cuando éste sea nuevo o poco conocido, e indicar el paquete estadístico que se va a utilizar. Se valorará positivamente si se ha conseguido la aprobación del estudio por algún comité ético o se podrá exigir cuando el estudio realizado lo requiera.

Resultados. Los resultados deben presentarse en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. Utilice sólo aquellas tablas y figuras estrictamente necesarias, que expresen claramente los resultados del estudio. No duplique los datos en tablas y figuras. No repita en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes. Enfatice y 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) y los estudios con diseños no experimentales a las guías TREND (www.trend-statement.org/asp/trend.asp) para la mayor claridad de los lectores y revisores del trabajo. Igualmente, se presentarán los estadísticos del tamaño del efecto.

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

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

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

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

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

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

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

Los artículos son enviados a la revista a través de www.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.

MIRANDO *al* FUTURO



PLAN TREVICTA®

DIARIO^{1,2}
ORALES
RISPERIDONA/
PALIPERIDONA



MENSUAL³
XEPLION®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA



4 AL AÑO⁴
TREVICTA®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA

BIBLIOGRAFÍA: 1. Ficha técnica Risperdal®. 2. Ficha técnica Invega®. 3. Ficha técnica XEPLION®. 4. Ficha técnica TREVICTA®.

janssen  Neuroscience

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

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 precalorada contiene 175 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 175 mg de paliperidona. 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 263 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 263 mg de paliperidona. 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 350 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 350 mg de paliperidona. 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalorada contiene 525 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 525 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7.0). **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. TREVICTA, inyección trimestral, está indicada para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona (ver sección 5.1). **4.2. Psicología y forma de administración.** Psicología. Los pacientes que están adecuadamente tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual (preferiblemente durante cuatro meses o más) no requieren ajuste de dosis pueden ser combinados a la inyección trimestral de paliperidona de paliperidona. TREVICTA debe ser iniciada en sustitución de la dosis de dosis programada de palmitato de paliperidona inyectable mensual (± 7 días). La dosis de TREVICTA se debe basar en la dosis previa de palmitato de paliperidona inyectable mensual, utilizando una dosis 3,5 veces más alta como se indica en la tabla siguiente:

Si la última dosis de palmitato de paliperidona 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 paliperidona inyectable mensual. Después de la dosis inicial de TREVICTA, este medicamento se administrará mediante inyección intramuscular una vez cada 3 meses (± 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 varias meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica. **Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos.** No se debe cambiar a los pacientes directamente desde otros antipsicóticos dado que el inyectable trimestral de paliperidona solo se debe iniciar después de que el paciente esté estabilizado con el inyectable mensual de paliperidona. **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 paliperidona inyectable mensual.** Para cambiar desde TREVICTA a palmitato de paliperidona inyectable mensual, este se administrará en el momento en que se debe administrar la dosis siguiente de TREVICTA, dividiendo la dosis por 3,5 según se indica en la tabla siguiente. No es necesario la dosis de inicio según se describe en la ficha técnica de palmitato de paliperidona inyectable mensual. El palmitato de paliperidona inyectable mensual se seguirá administrando una vez al mes lo que como se describe en su ficha técnica.

Si la última dosis de TREVICTA es de	Iniciar palmitato de paliperidona 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 paliperidona 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 paliperidona de liberación prolongada según se describe en la tabla siguiente. La tabla siguiente indica las pautas recomendadas de conversión de las dosis para que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de TREVICTA obtengan una exposición a paliperidona similar con los comprimidos de paliperidona 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
Última dosis de TREVICTA (semana 0)	Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona 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 paliperidona 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 paliperidona, 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 reanudaré 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 reanudaré el tratamiento con palmitato de paliperidona 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 paliperidona 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 paliperidona inyectable mensual con un intervalo de una semana (en el deltoides)		A continuación se administrará TREVICTA (en el deltoides o en el glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 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 dosis para pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia renal.** TREVICTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se debe ajustar la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de paliperidona 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 aparecen 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 los agujos de pared fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA no se utilizarán los agujos que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ni otros agujos comercialmente disponibles (ver Información reservada para médicos y profesionales sanitarios). Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precalorada 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 muestra relajada durante al menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. TREVICTA debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación. Si transcurren más de 5 minutos antes de la inyección, agitar otra vez energicamente durante el menos 15 segundos para reususpender el medicamento (ver Información reservada para médicos y profesionales). **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 ≥ 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 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 1/2 (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 precalorada durante al menos 15 segundos en los 5 minutos que preceden a la administración para asegurar una suspensión homogénea (ver Información reservada para médicos y profesionales sanitarios). Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe inyectar 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, o respuesta a o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Use 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. **Atención 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 use 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 orofaríngea, alteración de la conciencia y elevación de la creatinofosfocinasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (rabdomiolisis) y fallo renal agudo. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderá la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Disinesia tardía/Síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de disinesia 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. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicofarmacológicos (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la rotación gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5). **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 ríspidone oral o paliperidona oral (ver sección 4.8). **Hiperuricemia y diabetes mellitus.** Se han notificado hiperuricemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso como diabético y cetocidosis con el uso de paliperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica clínica habitual. En los pacientes tratados con TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiperuricemia (como pododisipia, poluria, poliuria y astenia) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empromiento del control de la glucosa. **Peso.** Se han notificado casos de aumento significativos de peso relacionados con el uso de TREVICTA. El peso debe ser controlado con regularidad. Use 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. **Hipertensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipertensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adérgica. En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 0,3% de los pacientes notaron reacciones adversas asociadas a hipertensión 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 hipertensión (p. ej., deshidratación e infecciones). **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 ≥ 50 a < 80 ml/min), se ajustará la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de paliperidona 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 ríspidone que se describe a continuación se considera aplicable también a paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como ríspidone, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los trabajos con ríspidone, 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 los pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como ríspidone, 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 (DCL), 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, embolamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Príapismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos paliperidona) con efectos de bloquea alfa-adérgico inducen príapismo. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el príapismo no se ha resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura corporal.** Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de regular la temperatura corporal central. Se recomienda tomar los medicamentos oportunos cuando se prescriba 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 fijado intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris fijado intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-adérgico, como TREVICTA (ver sección 4.8). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa-adérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "sin sodio". **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 disipiramida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antiarrítmicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antiulcerosos (por ejemplo, metilfenidato). Esto lista es no exhaustiva. **Possibilidad de que TREVICTA afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por las 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 opiáceos, 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, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a su capacidad de inducir hipertensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto activo cuando se administra TREVICTA con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los antihipertensivos. Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenotiazinas o butirofenonas,

antihipertensivos tricíclicos o ISRS, tramadol, metilfenidato, 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 de la liberación prolongada 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. **Possibilidad de que otros medicamentos afecten a TREVICTA.** Los estudios in vivo indican que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios in vitro ni in vivo de que esos isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetine, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración 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 interrupción de la gp-R renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de principio activo excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Con dosis más altas de carbamazepina no podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina se debe revalor, y aumentar si es necesario, la dosis de TREVICTA. Por el contrario, al suspender el uso de carbamazepina se debe volver a 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 de paliperidona en 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 ríspidone o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de ríspidone, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con ríspidone 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. **Uso concomitante de TREVICTA y psicofarmacológicos.** El uso concomitante de psicofarmacológicos (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o ambos tratamientos (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona en mujeres embarazadas. El palmitato de paliperidona 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 ellos síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertonía, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. No se debe utilizar TREVICTA durante el embarazo o menos que sea claramente necesario. 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 o TREVICTA antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en el recién nacido. **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 no clínicos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la visión, como sedación, somnolencia, síncope o 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 TREVICTA. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia 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 paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/100$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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 al medicamento				
	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, otitis media, otitis, otitis crónicas, otomiconias, otitis	infección oftálmica, acarodermatitis, 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 [†]		secreción inadecuada de hormona antidiurética, glucosuria	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus [‡] , hiperglucemia, aumento del apetito, anorexia, triglicéridos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	catatonia, estado de confusión, somnolencia, embolamiento afectivo, autismo	intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio [§]	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, marea, disminución de la libido, nevrosismo, pesadillas		trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo [¶] , acatisia [¶] , sedación/somnolencia, distonía [¶] , mareo, discinesias [¶] , temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomaníaca, mareo postural, trastornos de la atención, disartria, disgeusia, hiposteosis, parostesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, falta de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, convulsiones, trastornos del equilibrio, coordinación anormal	síndrome del iris fijado (intraoperatorio)
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco		glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, rotulobio, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		
Trastornos cardíacos		tiquardría	bloqueo aurículoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de tiquardría postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusual	

Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, tubor	embolia pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, congestión respiratoria, silbidos, dolor faringolaríngeo, 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, ictericia, inflamación fecal, fecaloma, queilitis	obstrucción intestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamilttransferasa y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, sequedad de la piel, eritema, acné		erupción farmacológica, hiperqueratosis, caspa	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbodorsal, artalgia	valores elevados de creatinofosfocinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	rabdomiolisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos urinarios y renales		incontinencia urinaria, polaquiuria, 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, disfunción 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, malestar general, induración	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia de fármacos/drogas, abscesos en el lugar de inyección, úlceras 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, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral o de los informes poscomercialización. * Ver el apartado "Hiperventilación" a continuación. * Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales" a 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 fue de un 0,65% en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual. * **Insomnio** incluye: insomnio inicial e insomnio medio. **Convulsiones** incluye: convulsiones del gran mal. **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fiebre. **Trastornos menstruales** incluye: retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

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 (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas. Reacción anafiláctica.** Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica 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 TREVICTA, el 5,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivó 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 escasa, y su intensidad disminuía con el tiempo. **Síntomas extrapiramidales (SEP).** En los ensayos clínicos de TREVICTA se notificaron acatisia, disinesia, distonía, 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 nural, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabular alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiper-cinesia y síndrome de las piernas inquietas), disinesia (incluye disinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, empurramientos, crisis oculogírgicas, distonía bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasmos, oculogiración, parálisis lingual, espasmo facial, fatiguespasmos, miotonia, opistótonos, espasmo bucal, espasmos bucales, espasmo lingual y trismus) y temblor. **Aumento de peso.** En el estudio a largo plazo de retiro de aleatorización, 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 TREVICTA 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 TREVICTA 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 TREVICTA y placebo, respectivamente. **Hiperproliferación.** Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retiro de aleatorización, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia ($> 13,13$ ng/ml en los varones y $> 26,72$ ng/ml en las mujeres) en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de placebo (9% frente a 3% y 5% frente a 1%, respectivamente). En el grupo de TREVICTA, 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 TREVICTA 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 dosis.** Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, taquicardia sinusal, paro cardíaco) y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos 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 las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificar.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 QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que esté implicados varios fármacos. **Tratamiento.** Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrá en cuenta la naturaleza de la 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 empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio se deben tratar con las medidas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estéticos y continuos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicofármacos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AX13. TREVICTA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1 y alfa 2, 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 D₂, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos cataplexis y menos reducción de las funciones motoras que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Eficacia clínica.** La eficacia de TREVICTA 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 los últimos días de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de retiro de aleatorización, doble ciego y controlado con placebo, y se estudió 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 retiro de aleatorización, 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 administradas en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en los semanos 5 y 9). Un total de 379 pacientes recibieron una dosis única de TREVICTA 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 consideraban clínicamente estabilizados al final de la fase de estabilización de 12 semanas se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir TREVICTA o un placebo en una fase doble ciego de duración variable (la dosis de TREVICTA 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 simultáneamente estaban fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con TREVICTA (n=160) o placebo (n=145) hasta que se produjo 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. 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 TREVICTA hubieron 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 TREVICTA 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 TREVICTA. El tiempo hasta la recaída en el grupo de placebo (mediana 0,395 años) fue significativamente más corto que en el grupo de TREVICTA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recaída [0,8%]).

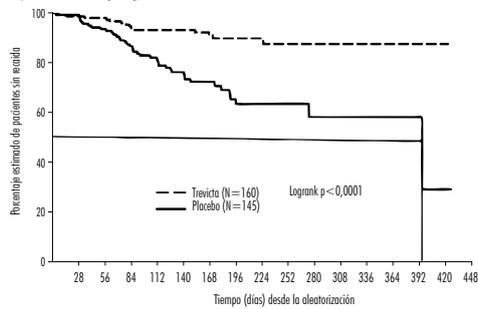


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída - Análisis final
En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron 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 podía ser el deltoides o el glúteo. De los pacientes que cumplían los criterios de aleatorización en los semanos 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 TREVICTA, multiplicando por 3,5 la dosis de los semanos 9 y 13 de palmitato de paliperidona inyectable mensual, durante un periodo de 48 semanas. Los pacientes recibieron TREVICTA 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 semanos (TREVICTA: 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 TREVICTA fue no inferior al grupo de tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Las medidas farmacológicas, 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.

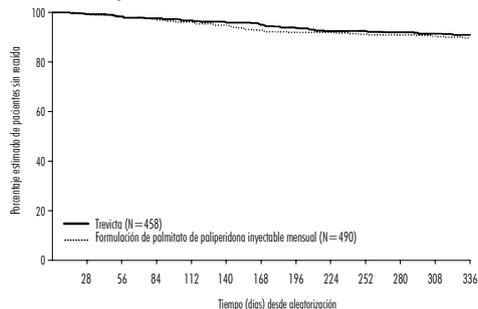


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TREVICTA y palmitato de paliperidona inyectable mensual
Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha examinado al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TREVICTA 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 TREVICTA, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una mediana de T_{max} de 30-33 días. Tras la inyección intramuscular de TREVICTA en dosis de 175-525 mg en el músculo deltoides se observó, en promedio, una C_{max} del 11-12% más elevado que la que se obtiene tras la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y la pauta de administración de TREVICTA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. La exposición total a paliperidona después de la administración de TREVICTA 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_{max}. La relación media pico-valle en el estado estacionario para una dosis de TREVICTA 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 TREVICTA, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, alcanzando un cociente entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8. **Biotransformación y eliminación.** En un estudio realizado con ¹⁴C-paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis fue excretada inalterada 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, hidrolización, deshidrogenación y escisión de benzoxazol. Aunque en estudios in vivo 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 TREVICTA 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.** TREVICTA 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. TREVICTA, 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 TREVICTA 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 TREVICTA 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 las observadas en personas sanas. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** TREVICTA no ha sido 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 (Cl_{CR}=50 a <80 ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{CR}=30 a <50 ml/min) y un 71% en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{CR}=10 a <30 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC_{0-∞}) 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 obese y con sobrepeso se observaron valores de C_{max} más bajos. En el estado estacionario aparente de TREVICTA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obese. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen oral. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. **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 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 TREVICTA. 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 a ratas y perros 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 inflamación 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 dosis 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 antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la motricidad 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 (ratas), de los adenomas del páncreas endocrino (ratas) 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 hembras a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Los ratos 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 humano a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ con el hipotálamo. Se pesaron la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidratado, Dihidrogenofosfato sódico monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajuste del 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 olefina cloruro) con embolo, tubo trasero y capuchón protector (goma bromobutilo), equipada con un agujero de seguridad de pared fina de 22 G 1/2 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y un agujero de seguridad de pared fina de 22 G 1/2 pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm). Tamaño del envase: Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. Preparación previa. Trevicta 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 489,25 €; PVP: 540,16 €; PVP (IVA): 561,77 €. Trevicta 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 636,50 €; PVP: 692,41 €; PVP (IVA): 720,11 €. Trevicta 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 782,80 €; PVP: 838,71 €; PVP (IVA): 872,26 €. Trevicta 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 1.174,20 €; PVP: 1.230,11 €; PVP (IVA): 1.279,31 €. Condiciones de prescripción y dispensación. Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 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 él se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICTA (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. NÚMERO(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. Fecha de la última renovación: 14 noviembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 11/2019. 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. Xepilon 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepilon 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xepilon 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona. **50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.** Cada jeringa precargada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. **75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.** Cada jeringa precargada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. **100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.** Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. **150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.** Cada jeringa precargada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **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 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 un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u 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 las dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses. **Cambio desde paliperidona oral de liberación prolongada a Xepilon.** El tratamiento con Xepilon se debe iniciar según se describe al comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Xepilon, los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada, pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario por vía inyectable. La dosis de mantenimiento de Xepilon necesaria para alcanzar una exposición similar en el estado estacionario se muestra a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Xepilon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento	
Dosis previa de paliperidona comprimido de liberación prolongada	Inyección de Xepilon
3 mg diarios	25-50 mg mensualmente
6 mg diarios	75 mg mensualmente
9 mg diarios	100 mg mensualmente
12 mg diarios	150 mg mensualmente

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. Algunos pacientes que cambian de dosis orales más altas de paliperidona (p. ej., 9-12 mg diarios) o inyecciones en el glúteo con Xepilon pueden tener una exposición plasmática menor durante los primeros 6 meses después del cambio. Por lo tanto, alternativamente, se puede considerar administrar inyecciones en el deltoides durante los primeros 6 meses. **Cambio desde Risperidona inyectable de acción prolongada a Xepilon.** Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con Xepilon en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Xepilon se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana incluyendo las inyecciones intramusculares (día 1 y 8, respectivamente) según se describe en la sección 4.2 anterior. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de risperidona inyectable de acción prolongada pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de Xepilon según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Xepilon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario	
Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xepilon
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de Xepilon, se deben considerar sus características farmacológicas (SEF). **Dosis omitidas.** Medidas para evitar la omisión de dosis. Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de Xepilon se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de esta dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las siguientes después del régimen de iniciación. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual. Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de Xepilon (día 8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (<4 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de Xepilon de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, reanude la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (>7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas).** Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Xepilon es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones o intervalos mensuales. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 semanas a 6 meses).** Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de Xepilon, la recomendación es la siguiente: **Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente, 2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8), 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Para los pacientes estabilizados con 150 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de una dosis de 100 mg, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xepilon, inicie la administración según las pautas recomendadas para la iniciación de Xepilon recogidas anteriormente. **Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada > 65 años. En general, la dosis recomendada de Xepilon en los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (ver **Insuficiencia renal** más adelante para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal). **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado Xepilon sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (adornamiento de creatinina ≥ 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 (adornamiento de creatinina < 50 mL/min) (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática.** Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Xepilon en niños o adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Fama de administración.** Xepilon se utiliza únicamente por 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 (o viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el molestiar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de 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 ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Xepilon en el músculo glúteo es el de una aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glútea. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Use en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave. Xepilon no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al tratar paliperidona o pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la consciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfatasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona. **Disinesia tardía/síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicostimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar una o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5). **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.** Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con el uso de 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 o otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) se debe discontinuar el tratamiento con Xepilon y controlar los niveles de GB hasta la recuperación. **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado raramente reacciones alérgicas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con Xepilon, iniciar medidas generales de soporte clínicamente apropiadas y vigilar al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver las secciones 4.3 y 4.8). **Hiper glucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiper glucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existente que incluye como diabéticos y cetocidosis, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con los guías antipsicóticos utilizados. A los pacientes tratados con Xepilon se les debe monitorizar los síntomas de la hiper glucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Aumento de peso. Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de

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 de prolactinomas. 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 alfa-bloqueante. Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron 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 olecciones 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 puedan reducir el umbral convulsivo. **Insuficiencia renal.** Las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y por tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (adornamiento 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 (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en dichos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** No se ha estudiado Xepilon en pacientes de edad avanzada con demencia. Xepilon se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de poder sufrir. La experiencia con risperidona citada más adelante se considera válida también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripirazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1% con placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripirazol 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 (DL), 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, abulia, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Piragismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen piragismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de piragismo 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 piragismo 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 cautela cuando se prescriba Xepilon a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciban medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación. **Tramadolismo venoso.** Se han notificado casos de tramadolismo 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 flácido Interooperativo.** Se ha observado síndrome del iris flácido interoperatorio (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 del 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 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir Xepilon con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disipiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antiarrítmicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antiácidos (p. ej., metoprolol). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Posibilidad de que Xepilon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), Xepilon debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p. ej., ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos, etc. o con el alcohol. Paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipertensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xepilon con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tricíclicos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoína/s, fenobarbital, tricíclicos o ISRS, tramadol, metoprolol, 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 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato. No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Xepilon y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética. **Posibilidad 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 debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y volver a ajustar la dosis de Xepilon, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Xepilon, si es necesario. La administración concomitante de una sola dosis de un comprimido de paliperidona oral de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{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. **Uso concomitante de Xepilon y psicoestimulantes.** El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o ambos tratamientos (ver sección 4.4). **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 administrado 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 y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertermia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xepilon no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. **Lactancia.** Paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Xepilon puede influir durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios en clínicos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la vista, tales como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a Xepilon. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas o medicamentos (RAMs) notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estos, la acatisia y la sedación/somnolencia parecen estar relacionadas con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAMs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con palmitato de paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: **muy frecuentes** ($\geq 1/10$); **frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); **poco frecuentes** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); **raras** ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); **muy raras** ($< 1/10.000$); y **incertidumbre no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación	Reacción adversa al medicamento				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas*
Infecciones e infestaciones		infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección de oídos, amigdalitis, onicomicosis, celulitis	infección de ojos, oronodermatitis, absceso subcutáneo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción alérgica
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia [†]		secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus [‡] , hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre	etioacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio [§]	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catatonia, estado confusional, somnolencia, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo [¶] , acatisia [¶] , sedación/somnolencia, distonía [¶] , mareos, disinesia [¶] , temblor, cefalea	disinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disortia, disgeusia, hipostesia, parestesia	síndrome neuroleptico maligno, psicomotor, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión [¶] , trastorno del equilibrio, coordinación anormal	caso diabético, temblor cefálico en reposo
Trastornos oculares			visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, giro de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hipermia ocular	síndrome del iris flácido (interoperatorio)
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, acúfenos, dolor de oído		

Trastornos cardíacos	taquicardia	bloqueo auriculoventricular, trastorno de conducción, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusal	
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipertensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolismo pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, congestión del tracto respiratorio, sibilancias, dolor faringolaringeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, disfonía
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muelas	molestia abdominal, gastroenteritis, disfonía, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	obstrucción del intestino, íleo
Trastornos hepatobiliares	aumento de las transaminasas	aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, escama, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción debido al medicamento, hiperqueratosis, coque	angioedema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa 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, polaquivuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyacuación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	molestia de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción vaginal	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, molestia de pecho, malestar, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	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 paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualesq. formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. *Referido a "hiperprolactinemia" o continuación. *Referido a "síntomas extrapiramidales" o 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 0,65% en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona. **Insomnio inducido:** insomnio inducido, insomnio medio. **Convulsión inducida:** convulsión del gran mal; **Edema inducido:** edema generalizado, edema periférico, edema con fiebre. **Trastornos menstruales incluyen:** retraso en 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 la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas. Reacción anafiláctica.** Durante la experiencia post-comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de Xepion en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones en el lugar de la inyección.** La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificada con mayor frecuencia fue el dolor. La mayoría de estas reacciones se notificaron con gravedad de leve a moderada. Las evaluaciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basadas en una escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con Xepion. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que las correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyen induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiramidales (SEP).** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano, reflejo de la glabella anormal y temblor en reposo parkinsoniano), acrisia (incluye acrisia, inquietud, hiperreflexia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, coreoatetosis, coreoatetosis y mioclonía), distonia (incluye distonia, horticlas, contracturas musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, gírculo ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringospasmo, mioarritmia, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotónos, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen frotamiento su origen en el trastorno extrapiramidal. **Aumento de peso.** En el estudio de 13 semanas de duración que incluyó un régimen de dosificación inicial de 150 mg, la proporción de sujetos con un aumento anormal de peso $\geq 7\%$ 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 extensión/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 $\geq 7\%$ desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el inicio basal del período abierto fue de +0,7 (4,79) kg. **Hiperprolactinemia.** En ensayos clínicos, se observaron mediciones de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibieron Xepion. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en $< 1\%$ de los sujetos. Efectos de dosis. Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexpectable, parada cardíaca y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de tromboembolismo profundo, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis. Síntomas.** En general, los signos y síntomas previos son los resultados de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. **Administración.** Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay ningún antidoto específico para paliperidona. Se utilizaron medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administró medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrechos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicóticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05MA13. Xepion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminas, cuyos 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 α 1 y α 2, en menor medida, los receptores histamínicos H1 y los adrenérgicos β 1. 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 cataplexia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Eficacia clínica. Tratamiento agudo de la esquizofrenia.** La eficacia de 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 en los pacientes 1, 8, y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y, además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos 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 contextos del comportamiento: las actividades sociales/individuales (incluidos el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos y agresivos. En el 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 o en el deltoides de cualquiera de 25 mg/150 mg, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de Xepion fueron superiores a placebo en términos de la mejoría de la puntuación total de la PANSS. En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejoría de la PANSS, que se observaron ya en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de 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).

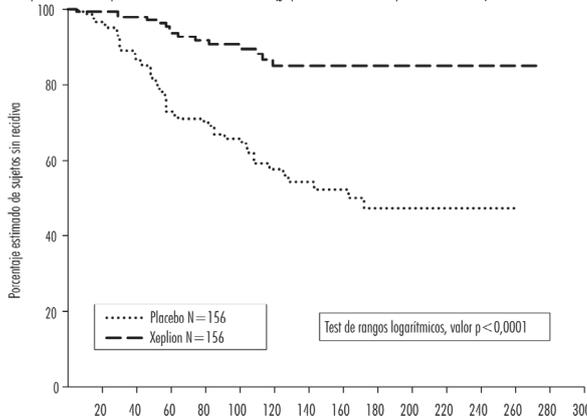
Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración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

R092670-SCH-201	n=66	n=63	n=68
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.

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia. La eficacia de Xepion en el mantenimiento del control de los síntomas y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia se determinó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplieron los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un 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 ≤ 75 . Los sujetos de la dosis sólo se permitieron en las primeras 12 semanas del período de mantenimiento. Se realizó la asignación aleatoria de un total de 410 pacientes estabilizados con Xepion (mediana de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o a placebo (mediana de la duración de 105 días [intervalo de 8 días a 441 días]) hasta que experimentaron 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)



Días desde la aleatorización

Publicación 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 farmacocinéticas. Absorción y distribución.** Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma de éster de palmitato de la paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de la paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de T_{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. Las dos inyecciones intramusculares en los deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de 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 a 150 mg osciló entre 25 y 49 días. La biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona tras la administración de Xepion es del 100%. Tras la administración de palmitato de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, de modo que se alcanza un cociente de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6-1,8. La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona racémica es del 74%. **Biotransformación y eliminación.** Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C^{14} , el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que paliperidona no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidrólisis, 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 isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. En estudios *in vivo* se ha demostrado que paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a altas concentraciones. No existen datos de estudios *in vivo* que se desconoce la importancia clínica. **Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada en comparación con paliperidona oral de liberación prolongada.** Xepion está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un período mensual, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra 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 encuentran dentro del intervalo de exposición observado con entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de Xepion permitió a los pacientes permanecer dentro de este margen de exposición de entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada incluso en los días de concentración mínima previos a la dosis (día 8 y día 36). Debido a la diferencia en la mediana de los perfiles farmacocinéticos entre los dos medicamentos, se debe tener precaución al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque Xepion no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no se prescriba a estos 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 las de individuos sanos. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** La eliminación de una sola dosis de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye si lo hace el aclaramiento de creatinina disminuido. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó en un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve ($Cl_{CR} = 50 \pm 50$ mL/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ($Cl_{CR} = 30 \pm 30$ mL/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave ($Cl_{CR} = 10 \pm 30$ mL/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC) 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 las 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 paliperidona han demostrado unas concentraciones plasmáticas de paliperidona algo menores (entre el 10% y el 20%) en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con los pacientes con un peso normal (ver sección 4.2). **Raza.** En el análisis farmacocinético de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de 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 baja a paliperidona en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, se cree que es poco probable que la diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrada por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina, en las glándulas mamaras y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a las dosis más altas (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las ratas cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el perfil carcinogénico de risperidona 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 mamaras (en ambos sexos). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamaras en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg. Las ratas machos mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamaras en las dosis de 30 y 60 mg/kg, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo farmacológico de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polietilenglicol 400, Ácido cítrico monohidrato, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato disódico de sodio monohidrato, 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 prellenada (ácido-valdeína-copolímero) con un tapón de tipo embolo, tope trasero y un protector para la punta (grupo de bromuro) con un agujero de seguridad del calibre 22 de 1½ pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y un agujero de seguridad del calibre 23 de 1½ pulgadas (0,64 mm x 25,4 mm). Tampones de envase. El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujeros. **Presentaciones y precios.** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL 168, 18 €, PVP (IVA): 222,65 €. Xepion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL 218, 62 €, PVP: 269,53 €, PVP (IVA): 280,31 €. Xepion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 269, 10 €, PVP: 320,01 €, PVP (IVA): 332,81 €. Xepion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 403, 64 €, PVP: 454,55 €, PVP (IVA): 472,73 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de información.** 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. NUMERO(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 reevaluación: 16 de diciembre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



MIRANDO *al* FUTURO



PLAN TREVICTA®

DIARIO^{1,2}
ORALES
RISPERIDONA/
PALIPERIDONA



MENSUAL³
XEPLION®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA



4 AL AÑO⁴
TREVICTA®
PALMITATO DE
PALIPERIDONA

BIBLIOGRAFÍA: 1. Ficha técnica Risperdal®. 2. Ficha técnica Invega®. 3. Ficha técnica XEPLION®. 4. Ficha técnica TREVICTA®.

janssen  Neuroscience

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*