

Adicciones

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

ISSN 0214-4840



FINANCIADO POR:

2020 | Vol. 32 |

n. 4

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 FONSECA Universidad de La Rioja, CIBERSAM		LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ Universidad de Oviedo, CIBERSAM, ISPA, Oviedo MOISÉS GARCÍA-ARENCIBIA 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 Staplefor Centre. Londres, Reino Unido ÁNGEL 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 Universid Complutense, Madrid LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona JOANNE FERTIG National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos NORMAN GIESBRECHT Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá M ^a PAZ GARCÍA-PORTILLA Universidad de Oviedo – CIBERSAM, ISPA, Oviedo ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava ANTONI GUAL SOLÉ Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos NICK HEATHER Northumbria University. Newcastle Upon Tyne, Reino Unido		KAROL L. KUMPFER University of Utah. Estados Unidos RONALDO LARANJEIRA Brazilian Society of Addiction. Sao Paulo, Brasil FRANCISCO JAVIER LASO Universidad de Salamanca KARL LEUEFELD 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 KAJIA 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 Girona 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 Univesitat de València LUCAS GINER Universidad de Sevilla, Sevilla JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona LETICIA GONZALEZ BLANCO Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, ISPA, Oviedo ALBA GONZÁLEZ DE LA ROZ Universidad de Oviedo JOSEP GUARDIA SÈRECIGNI 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 ÁNGELES 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 SEJO Centro de Tratamiento, Ambulatorio de Adicciones Villamartín, Cádiz JOSÉ RAMÓN SOLÉ PUIG Benito Menni Complejo Asistencial en Salud Mental, Barcelona ANTONIO TERÁN PRIETO Centro Ambulatorio de Atención a Drogo- dependientes "San Juan de Dios", Palencia JUDIT TIRADO IMIM – Hospital del Mar, Barcelona JOAN TRUJOLS I ALBET Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona JUAN CARLOS VALDERRAMA Universidad de Valencia JOSÉ RAMÓN VARO Servicio Navarro de Salud, Pamplona	
I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DER. LEGAL: V-1543-1989							
imprime: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706							
dirigir correspondencia a: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona							
Tel.: (+34) 932103854 • E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org • www.socidrogalcohol.org							

INDEXADA EN: ADDICTION ABSTRACTS, C.A.N., C.I.C., CVDD, EMBASE/EXCERPTA MEDICA, ETOH (NIAAA), FAMILY STUDIES DATABASE (NISC),
IBECs, I.M.E., INDID, INIST-CNRS, ISOC, MEDLINE, PSYCODOC, PSYCINFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y
SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE).TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

editorial

Estrés y drogadicción: una perspectiva actualizada para 2020

Stress and drug addiction: an up-to-date perspective from 2020

ANNA WOJDALA, FRANCISCO MOLINS, MIGUEL ÁNGEL SERRANO 239

originales / originals

Papel de la detección regular de sustancias en orina en pacientes en valoración pre-trasplante hepático por hepatopatía alcohólica

Role of Alcohol and Drug Detection by Regular Urine Sample Testing in pre-transplant evaluation for Alcohol Liver Disease

HUGO LÓPEZ-PELAYO, JOSE ALTAMIRANO, EVA LÓPEZ, PABLO BARRIO, ANA LÓPEZ, ANTONI GUAL, ANNA LLIGOÑA 243

Evaluación de la adaptación de los ítems de consumo del AUDIT para mejorar el cribado de Binge Drinking en universitarios

Evaluation of AUDIT Consumption Items New Adaptation to Improve the Screening of College Students Binge Drinking

PATRICIA MOTOS-SELLÉS, MARÍA-TERESA CORTÉS-TOMÁS, JOSÉ-ANTONIO GIMÉNEZ-COSTA 255

Familiares afectados por el abuso de sustancias de otros parientes: características de una muestra brasileña

Family members affected by multiple substance misuse relatives

SILVIA PACHECO, MARIA DE FÁTIMA RATO PADIN, HELENA MIYACO TAKEYAMA SAKIYAMA, MARTHA CANFIELD, CASSANDRA BORGES BORTOLON, QUIRINO CORDEIRO JR, SANDRO SENDIN MITSUHIRO, RONALDO LARANJEIRA 265

Uso de sustancias estimulantes y comportamiento de juego en adolescentes. Juego y uso de estimulantes

Stimulant substance use and gambling behaviour in adolescents. Gambling and stimulant use

ALESSANDRA BUJA, CLAUDIA MORTALI, LUISA MASTROBATTISTA, ELISA DE BATTISTI, ADELE MINUTILLO, SIMONA PICHINI, GIULIA GROTTA, BRUNO GENETTI, PAOLO VIAN, ALESSANDRA ANDREOTTI, VINCENZO BALDO, ROBERTA PACIFICI 273

revisión / review

Diagnóstico dual en médicos residentes: una revisión sistemática

Dual diagnosis among medical residents: a systematic review

SEBASTIÁN VARGAS-CÁCERES*, MARÍA FERNANDA MANTILLA*, GERMÁN ORTEGA, EUGENI BRUGUERA, MIQUEL CASAS, JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA, MARÍA DOLORES BRAQUEHAIS 281

Instrumentos de medida del trastorno de juego en internet en adolescentes y jóvenes según criterios DSM-5: una revisión sistemática

Measurement instruments of online gaming disorder in adolescents and young people according to DSM-5 criteria: a systematic review

MÓNICA BERNALDO-DE-QUIRÓS, MARTA LABRADOR-MÉNDEZ, IVÁN SÁNCHEZ-IGLESIAS, FRANCISCO J. LABRADOR 291

cartas al editor / letters to the editor

Un estudio observacional no participante sobre el uso de máquinas tragaperras en el norte de España

A non-participant naturalistic observational study on the use of slot machines in northern Spain

ARIS GRANDE-GOSENDE, VÍCTOR MARTÍNEZ-LOREDO, EDUARDO GARCÍA-CUETO, JOSÉ RAMÓN FERNÁNDEZ-HERMIDA 303

Capacidad discriminativa del deterioro funcional del Inventario de Personalidad DMS-5 Short Form en pacientes con trastorno por uso de sustancias

Discriminative capacity for functional impairment of the Personality Inventory for DSM-5 Short Form in patients with substance use disorder

ANA DE LA ROSA CÁCERES, JUAN RAMÍREZ LÓPEZ, FERMÍN FERNÁNDEZ CALDERÓN, OSCAR M. LOZANO-ROJAS, ENRIQUE MORALEDA-BARRENO, CARMEN DÍAZ-BATANERO 307

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 adeudarse 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

Estrés y drogadicción: una perspectiva actualizada para 2020

Stress and drug addiction: an up-to-date perspective from 2020

ANNA WOJDALA*, FRANCISCO MOLINS*, MIGUEL ÁNGEL SERRANO*.

* Facultad de Psicobiología. Universidad de Valencia, Valencia. España.

El problema de los tratamientos de la drogadicción aún es un problema social importante y objeto de investigaciones avanzadas. Descubrir los mecanismos catalizadores de la drogadicción parece ser un paso obvio en el camino hacia solucionar el problema. Parece que la mayoría de los investigadores prestan atención al modelo de drogadicción por enfermedad cerebral. Sugerimos, en paralelo a los estudios centrados en el modelo de enfermedad cerebral, que se preste más atención a la investigación sobre el papel clave de los factores psicosociales y del estrés en la aparición y al avance ulterior de la drogadicción (Ruisoto y Contador, 2019).

No obstante, una perspectiva más amplia e integral es necesaria para reducir la brecha entre investigadores y terapeutas. En este sentido, la «integración entre la neurociencia y diversas disciplinas (influencias cognitivas, conductuales y contextuales) es prometedora en su apertura de nuevos caminos para aplicar intervenciones centradas en el proceso y líneas directrices para la práctica clínica de la psicología» (De Raedt, 2020, p. 35).

En este editorial, desde un enfoque neurocientífico, destacamos las preocupaciones actuales más importantes en la investigación continua sobre la adicción y el estrés e identificamos posibles futuras vías de estudio que podrían aportar contribuciones valiosas a nuestro conocimiento acerca de las adicciones.

Con base en tres artículos de revisión actuales (Andersen, 2019; Koob y Schulkin, 2019; Ruisoto y Contador, 2019) que abordan la contribución del estrés hacia la vulnerabilidad y el desarrollo de la adicción a las sustancias,

consideramos que el estrés asume un papel multinivel. El estrés parece ser un factor importante tanto para la vulnerabilidad ante el inicio, desarrollo y riesgo de recaída de la adicción como para su tratamiento y debería tenerse en cuenta como un factor de impacto en todas las etapas de adicción (*binge*/intoxicación, abstinencia/afecto negativo, preocupación/anticipación).

Un estudio reciente ha sugerido (Koob y Schulkin, 2019) que el problema del estrés en la drogadicción es coherente con el modelo alostático y, por tanto, debe considerarse desde esta perspectiva. «Alostatic» es un término propuesto hace más de 30 años; no obstante, su significado es aún objeto de debate (Schulkin y Sterling, 2019). La alostatic suele definirse como un proceso mediante el cual se consigue la estabilidad mediante el cambio (McEwen y Wingfield, 2003). Al contrario de la homeostasis, que implica una retroalimentación negativa, el funcionamiento de la alostatic se basa en mecanismos de prealimentación (Koob y Schulkin, 2019). En referencia al estrés, la alostatic podría describirse como «una adaptación ante retos potencialmente estresantes» (McEwen, 1998, p. 33) que «(...) implica la activación de mecanismos neuronales, neuroendocrinos y neuroendocrinos-inmunes (McEwen, 1998, p. 33). En línea con el modelo alostático, Koob y Schulkin (2019) sugieren que el estrés debe crear una carga emocional alostatica y un estado alostatico, que gradualmente resulta en la desregulación patológica de los neurocircuitos motivacionales y la adicción. Los autores consideran que los cambios alostaticos tienen un gran impacto sobre los sistemas de recompensa hedónicos para impulsar la

Recibido: Enero 2020; Aceptado: Enero 2020.

Enviar correspondencia a:

Miguel Ángel Serrano. Facultad de Psicobiología. Universidad de Valencia. Avda. Blasco Ibañez, 21. 46010 Valencia (España)
Teléfono: 963 983 456. Email: maserran@uv.es

búsqueda compulsiva de drogas a través del constructo del refuerzo negativo (Koob y Schulkin, 2019). Aunque no el único, uno de los mediadores principales de la alostasis es el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje HHA) (McEwen y Wingfield, 2003), el sistema de respuesta principal ante el estrés (Dunlavy, 2018). Existen muchos estudios sobre el papel de la unión molecular en la adicción y el estrés; no obstante, el factor liberador de corticotropina (CRF), cuyo funcionamiento es muy similar al eje HHA, parece ser un candidato especialmente potente para estudios futuros. La investigación futura debería contemplar una evaluación exhaustiva de los cambios del CRF cuando el cerebro es expuesto a las drogas y el estrés, concretamente en las áreas del eje HHA, la amígdala y el córtex prefrontal. En coherencia con las sugerencias de Koob y Schulkin (2019), el concepto de alostasis parece apuntar en la dirección correcta para el análisis futuro, dado que permite hacer un seguimiento de todas las etapas de transición que resultan en la adicción.

Respecto a una revisión reciente de Ruisoto y Contador (2019), un aspecto a destacar de la investigación en el campo de las adicciones es la cuidadosa traslación a los humanos de los estudios sobre drogadicción realizados con animales. Los autores señalan que, evidentemente, la mayoría de los estudios hechos con animales limitan la importancia de los factores psicosociales. Por tanto, la investigación futura sobre la drogadicción en los humanos debe dar un peso considerable a los factores psicosociales para garantizar una validez adecuada (Ruisoto y Contador, 2019). Además, también debería evaluarse las diferencias entre la susceptibilidad y la resiliencia ante el estrés. Otro punto significativo de los estudios futuros podría ser un análisis de las similitudes del impacto del estrés sobre la drogadicción y sobre otras adicciones no relacionadas con las drogas/conductuales para mostrar algunos de los mecanismos neurobiológicos descritos para la drogadicción (Ruisoto y Contador, 2019). A largo plazo, el estrés puede inducir cambios cerebrales similares a los que ocurren en el cerebro tras la exposición a las drogas. Este dato sugiere que reducir el nivel de estrés puede suponer una mejora significativa de la efectividad de los tratamientos para la drogadicción. Se han propuesto distintos enfoques como complemento al tratamiento, incluyendo el apoyo social, el ejercicio físico, el manejo de contingencias, el *mindfulness* o el fomento de refuerzos alternativos no relacionados con las drogas para buscar placer o aliviar el estrés (Ruisoto y Contador, 2019). La inclusión de este enfoque en las políticas sociales podría convertirla no solo en un método de tratamiento, sino posiblemente también en un método efectivo de prevención.

Una cuestión de extremo interés sobre el papel del estrés en la drogadicción surgió en una revisión de Andersen (2019) que destacó el impacto de la experiencia estresante que ocurre durante la vida posnatal sobre el riesgo de desarrollar una drogodependencia. En la misma línea que

Bousoño et al. (2019), recordemos la correlación entre experimentar estrés –como problemas parentales, abuso o abandono durante la niñez– y los problemas durante la adolescencia (tanto en la escuela como con los compañeros) que, a su vez, aumentan el riesgo de abuso de drogas a una edad temprana. Es sabido que existe una correlación entre el estrés a una edad temprana y una edad menor de inicio en el uso de drogas, además de una mayor vulnerabilidad a la drogodependencia. También hay una correlación entre menor edad de abuso de drogas y mayor duración de la adicción (Andersen, 2019). Por tanto, y como se ha dicho desde la perspectiva de la prevención, es necesario reforzar la prevención familiar en general además del papel de los padres en particular (Rial et al., 2019). Como han mencionado Ruisoto y Contador (2019), los cerebros en desarrollo son más vulnerables a los efectos nocivos de la exposición a las hormonas del estrés asociadas a prácticamente toda forma de experiencia estresante, incluyendo el abuso psicológico y físico, la negligencia y la pobreza, e incluso las fuentes principales de cargas alostáticas. Estas experiencias resultan en cambios cerebrales duraderos.

En el contexto de una prevención efectiva, es básico contar con una comprensión del impacto del estrés a edades tempranas (no solo durante la adultez o adolescencia) en la vulnerabilidad al inicio de la adicción, antes de que aparezcan los síntomas.

Son necesarios más estudios a largo plazo para afrontar el reto de saber cómo el estrés impacta la vulnerabilidad futura ante el abuso y la drogadicción, en relación a la edad en la cual se experimenta el estrés y la intensidad y la duración del mismo. La investigación futura centrada en la correlación entre el estrés y la drogadicción debería tener en cuenta factores como la edad en la cual ocurre el estrés, la duración y el tipo de estresor, y los períodos de susceptibilidad, edad y género.

Para dar un paso más allá del estudio anterior sobre el estrés posnatal, otro tema intrigante es la herencia de cambios epigenéticos provocados por el estrés. Al referirse a varios estudios con animales y humanos, algunos autores (e.g., Matthews y Phillips, 2012) sostienen que el estrés prenatal puede tener efectos transgeneracionales en la fisiología del estrés y en la conducta. Estos hallazgos dieron pie a especulaciones acerca de una correlación entre la herencia de cambios epigenéticos causados por el estrés y la vulnerabilidad a la adicción. Una continuidad de estudios sobre los aspectos epigenéticos del estrés podría aportar información interesante y útil para las acciones preventivas (muy) tempranas.

Tras unos casos de una función neuroinmunológica en personas con adicción, Andersen (2019) propuso la idea que potencialmente había una condición preexistente de inflamación como resultado de una exposición al estrés a una edad temprana y que esto afectaba la vulnerabilidad a la drogadicción (Andersen, 2019; Frank, Watkins y Maier, 2017). El mismo artículo también aborda el tema de perío-

dos de sensibilidad y su relación con la adicción, y sugiere la necesidad de estudios en profundidad para explorar los cambios que ocurren en el cerebro a nivel neuroquímico (en particular en la PV, el BDNF y en su receptor TrkB, y en el glutamato) además de tener en cuenta la exposición al estrés durante los períodos de sensibilidad (Andersen, 2019). Una comprensión extensa de dichos cambios sería útil para desarrollar tratamientos específicos.

Se han propuesto diversos enfoques preventivos (Andersen, 2019), incluyendo farmacoterapia, tanto existente como nueva, aplicada antes de la aparición de la sintomatología. Los tratamientos propuestos para aplicar antes de que surjan los síntomas incluyen reducir la inflamación mencionada anteriormente e intervenciones para disminuir la actividad del glutamato o aumentar el nivel de GABA/PV y/o BDNF (Andersen, 2019). Parece ser que el aspecto clave de los estudios futuros es la aplicación de la intervención en el momento oportuno. Lo necesario para efectivamente contrarrestar una adicción potencial puede ser identificar que ha habido una experiencia de estrés posnatal temprana y aplicar un tratamiento preventivo inmediatamente sin esperar a que se desarrolle. En este sentido, otro punto clave para la prevención de la adicción en el marco de las experiencias estresantes vitales tempranas parece ser el efecto social amortiguador expresado por los cuidados parentales (en particular durante la infancia) y el apoyo entre pares (en particular durante la adolescencia) (Andersen, 2019).

En conclusión, la investigación acerca de la adicción debería tener en cuenta las experiencias de estrés de diferentes maneras según:

- el modelo alostático de la drogadicción,
- el papel del CRF respecto del estrés y la vulnerabilidad a la adicción,
- la traslación deliberativa de estudios con animales a los humanos, especialmente al considerar el papel de los factores psicosociales y las diferencias individuales,
- el impacto del estrés sobre la drogadicción y otros tipos de adicciones (conductuales),
- los estudios sobre los cambios cerebrales a largo plazo afectados por el estrés con el objetivo de mejorar la efectividad del tratamiento para drogodependientes,
- la experiencia de estrés temprano en las etapas prenatal y posnatal y su efecto sobre la vulnerabilidad al inicio de la adicción, y
- la aplicación de la intervención en el momento oportuno, dependiendo del momento de exposición al estrés.

Por tanto, el impacto del estrés sobre la drogadicción es, sin duda, un asunto complejo, e implica factores tanto físicos (enfermedad cerebral) como psicosociales que resultan en la adicción, su desarrollo y la recaída. La investigación interdisciplinar es un enfoque prometedor debido a su uso de los avances de la neurociencia para abordar distintos aspectos del problema. Es importante para el bienestar social comprender adecuadamente los mecanismos

que fomentan la adicción para poder corregir las políticas sociales actuales.

Referencias

- Andersen, S. L. (2019). Stress, sensitive periods, and substance abuse. *Neurobiology of Stress*, 10, 100140. doi:10.1016/j.ynstr.2018.100140.
- Bousño, M., Al-Halabí, S., Burón, P., Garrido, M., Díaz-Mesa, E. M., Galván, G., ... Bobes, J. (2019). Predictive factors of alcohol consumption in adolescents: data from 1-year follow-up prospective study. *Adicciones*, 31, 52–63. doi:10.20882/adicciones.998.
- De Raedt, R. (2020). Contributions from neuroscience to the practice of Cognitive Behaviour Therapy: Translational psychological science in service of good practice. *Behaviour Research and Therapy*, 125, 103545. doi:10.1016/j.brat.2019.103545.
- Dunlavy, C. J. (2018). Introduction to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis: Healthy and dysregulated stress responses, developmental stress and neurodegeneration. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*, 16, R59–R60.
- Frank, M. G., Watkins, L. R. y Maier, S. F. (2017). Stress- and glucocorticoid-induced priming of neuroinflammatory responses: Potential mechanisms of stress-induced vulnerability to drugs of abuse. *Brain, Behavior, and Immunity*. 25, 1–18. doi:10.1016/j.bbi.2011.01.005.
- Koob, G. F. y Schulkin, J. (2019). Addiction and stress: An allostatic view. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 106, 245–262. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.09.008.
- Matthews, S. G. y Phillips, D. I. (2012). Transgenerational inheritance of stress pathology. *Experimental Neurology*, 233, 95–101. doi:10.1016/j.expneurol.2011.01.009.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x.
- McEwen, B. S. y Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43, 2–15. doi:10.1016/S0018-506X(02)00024-7.
- Rial, A., Burkhart, G., Isorna, M., Barreiro, C., Varela, J. y Golpe, S. (2019). Cannabis use among adolescents: Risk pattern, implications and possible explanatory variables. *Adicciones*, 31, 64–77. doi:10.20882/adicciones.1212.
- Ruisoto, P. y Contador, I. (2019). The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiology and Behavior*, 202, 62–68. doi:10.1016/j.physbeh.2019.01.022.
- Schulkin, J. y Sterling, P. (2019). Allostasis: A brain-centered, predictive mode of physiological regulation. *Trends in Neurosciences*, 42, 740–752. doi:10.1016/j.tins.2019.07.010.

Papel de la detección regular de sustancias en orina en pacientes en valoración pre-trasplante hepático por hepatopatía alcohólica

Role of Alcohol and Drug Detection by Regular Urine Sample Testing in pre-transplant evaluation for Alcohol Liver Disease

HUGO LÓPEZ-PELAYO^{*,***(*)}, JOSE ALTAMIRANO^{**,****(*)}, EVA LÓPEZ^{*****}, PABLO BARRIO^{*,**}, ANA LÓPEZ^{*,**}, ANTONI GUAL^{*,**,**†}, ANNA LLIGONA^{*,**†}.

* Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE). Departamento de Psiquiatría, Instituto Clínico de Neurociencia. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Universitat de Barcelona. Villarroel, 170, 08036, Barcelona, España. ** Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Rosselló, 149, 08036, Barcelona, España. *** Red de Trastornos Adictivos. RETICS. C/ Sinesio Delgado, 4, 28029 Madrid, España. **** Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Medicina Interna – Unidad de Trasplante Hepático, Universidad Hospital Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona, España. ***** Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Universitat de Barcelona. Villarroel, 170, 08036, Barcelona, España. (*) Primera autoría conjunta. † Última autoría conjunta.

Resumen

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es una de las causas más frecuentes de trasplante hepático en enfermedad hepática terminal. No hay evidencia del impacto de la detección regular de sustancias en orina (DRSO) sobre la supervivencia de los pacientes con EHA. Los objetivos de este estudio fueron comparar la sensibilidad de la DRSO, evaluar su impacto en la supervivencia y en el trasplante hepático, y evaluar el impacto de la adherencia a la DRSO. Realizamos un estudio retrospectivo (N = 84) con candidatos para trasplante hepático por EHA. Registramos las variables demográficas, bioquímicas y clínicas al inicio del estudio. Evaluamos la adherencia a la DRSO durante el seguimiento. Calculamos la sensibilidad tanto de la DRSO como de las declaraciones de los pacientes para todas las sustancias. Realizamos análisis multivariantes (regresión logística) y de supervivencia para explorar los factores asociados y el impacto de la adherencia a la DRSO, y de los resultados positivos en la DRSO sobre la supervivencia. La DRSO tuvo una alta sensibilidad para identificar bebedores activos (76,9%), fumadores (78,9%) y consumidores de cannabis (83,3%). La alta adherencia a la DRSO tuvo una asociación inversa con la mortalidad durante el seguimiento. La presencia de trastornos de la personalidad tuvo un impacto negativo (RM ,29, IC 95% ,08-97) sobre la adherencia a la DRSO. Tanto la DRSO como las declaraciones deben llevarse a cabo en este perfil de pacientes. Los profesionales que participan en programas de trasplante hepático deben promover el cumplimiento de la DRSO, principalmente en pacientes con trastornos de la personalidad. *Palabras clave:* Alcohol; Trasplante hepático; Enfermedad hepática terminal; Adherencia; Dependencia del alcohol; Dependencia de sustancias.

Abstract

Alcohol Liver Disease (ALD) is one of the most prevalent conditions leading to liver transplantation for end-stage liver disease. There is lacking evidence of regular urine screening testing (RUST) impact on survival or liver transplantation of ALD patients. The aims of this study were to compare the sensitivity of RUST, to assess its impact on survival and liver transplantation, and to evaluate factors associated with adherence to RUST. We performed a single-centered retrospective study (N = 84) with ALD candidates for liver transplantation. Demographic, biochemical and clinical variables were recorded at baseline. Adherence to RUST was evaluated during follow-up. The sensitivity of both RUST and self-reports were calculated for all drugs. Multivariable logistic and survival regression analyses were performed to explore associated factors and the impact of adherence to RUST, and positive results on survival. RUST had high sensitivity for identifying active drinkers (76.9%), smokers (78.9%) and cannabis users (83.3%). High adherence to RUST was inversely associated with mortality during follow-up. Presence of personality disorders negatively impacted (OR 0.29, CI 95% 0.08-0.97) adherence to RUST. Both RUST and self-reports should be carried out in this setting. Professionals involved in liver transplantation programs must promote adherence to RUST, primarily in patients with personality disorders. *Keywords:* Alcohol; Liver transplantation; Alcohol liver disease; Adherence; Alcohol dependence; Drug dependence.

Recibido: Febrero 2018; Aceptado: Abril 2018.

Enviar correspondencia a:

Hugo López-Pelayo. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Villarroel 170, escalera 9 planta 6, 08036, Barcelona, España.
Tel: +34 932271719. Fax: +34932275548. Email: hlopez@clinic.cat

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Rehm, Gmel, Sierra y Gual, 2018) y una de las causas principales de enfermedad hepática terminal (EHT) y muerte entre adultos con trastorno por uso de alcohol (Mathurin y Batailler, 2015). El trasplante hepático (TH) es un tratamiento bien establecido para la EHT como resultado de la EHA (Dawwas, Gimson, Lewsey, Copley y van der Meulen, 2007). La supervivencia tras un trasplante hepático en pacientes con EHA es similar a la de los pacientes con otras etiologías de EHA (Burra et al., 2010).

La prevalencia de metabolitos de drogas o alcohol en pacientes con EHA que son candidatos para un trasplante hepático es alta (Carbonneau et al., 2010; Erim et al., 2007; Webzell et al., 2011). La mayoría de los programas de trasplante hepático requieren una abstinencia de 6 meses para el alcohol y de 12 meses para las otras drogas para incluir a los pacientes en la lista de espera (Beresford y Everson, 2000; Lligoña, Freixa, Bataller, Monràs y Rimola, 2009). No obstante, se consideran algunas excepciones (p.ej., cannabis o tabaco) (Lligoña et al., 2009). Aun así, el consenso internacional es inexistente.

En nuestro programa, la evaluación de los pacientes candidatos a un trasplante hepático incluye entrevistas psicológicas y psiquiátricas con el fin de identificar la presencia de trastornos psiquiátricos que puedan impedir el trasplante. Dichas entrevistas también valoran el uso del alcohol y otras drogas como parte de los protocolos estándar. Se recomienda la detección de alcohol y otras drogas mediante la detección regular de sustancias en orina (DRSO) al menos semanalmente en el seguimiento de estos pacientes (Lligoña et al., 2009). No obstante, la evidencia es mixta sobre la DRSO para monitorizar pacientes con dependencia del alcohol (p.ej., semivida corta) (Barrio et al., 2016; Niemelä, 2016) y es limitada sobre candidatos a un trasplante hepático por EHA (Allen, Wurst, Thon, y Litten, 2013; Carbonneau et al., 2010; Piano et al., 2014; Staufer y Yegles, 2016; Webzell et al., 2011). Es más, la mayoría de estos estudios se realizó siguiendo protocolos de investigación, en los cuales la adherencia se podía haber sobrestimado por el efecto Hawthorne y, por tanto, también la validez de la DRSO. Además, los autoinformes se consideran una estrategia válida para valorar el uso de alcohol y drogas en muchas condiciones, incluso en ensayos clínicos (CDER, 2015; EMA, 2010). Es más, los autoinformes sobre el uso de alcohol y drogas es una estrategia coste-efectiva. No obstante, los candidatos a un trasplante hepático tienen la consideración de ser una población especial porque pueden subestimar su consumo de alcohol si piensan que su ingesta actual pueda retrasar o contraindicar el trasplante (Allen et al., 2013).

Por otro lado, la adherencia al tratamiento predice buenos resultados en varias condiciones incluyendo los trastor-

nos por uso de alcohol (Oslin, Pettinati y Volpicelli, 2002) y EHA (Rustad, Stern, Prabhakar y Musselman, 2015; Telles-Correia, Barbosa, Mega y Monteiro, 2009). De todas maneras, no hay suficientes estudios sobre el impacto de la adherencia a la DRSO o sobre sus resultados positivos en el pronóstico para pacientes con EHA.

Los objetivos de este estudio, centrado en pacientes valorados para un trasplante hepático, fueron: 1) comparar la sensibilidad de los autoinformes y la DRSO en la detección del uso de alcohol/drogas; 2) valorar el impacto de la adherencia a la DRSO y sus resultados positivos sobre el trasplante hepático y la supervivencia; y 3) explorar los factores basales asociados con una adherencia alta a la DRSO.

Materiales y método

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo (post-hoc) en un centro único.

Participantes

Reclutamos a todos los pacientes con EHA mayores de 17 años, evaluados de forma consecutiva en la etapa pre-trasplante (aceptados o no en la lista de espera para un trasplante hepático) del Servicio Ambulatorio de Trasplante Hepático entre enero del 2008 y enero del 2014.

Criterios de exclusión: pacientes que no realizaron la DRSO en nuestra unidad de adicciones, sino en otros lugares, debido a restricciones geográficas.

Entorno

El protocolo de evaluación actual para trasplante hepático en pacientes con EHA en el Hospital Clínic Barcelona requiere una valoración exhaustiva por un psiquiatra y un psicólogo, y la DRSO para las sustancias que con mayor frecuencia son objeto de abuso (alcohol, benzodiazepinas, nicotina, cocaína, opiáceos y cannabis) al menos una vez por semana (Lligoña et al., 2009). Se determinó la frecuencia de la DRSO según criterios clínicos del psiquiatra del paciente, que tuvo en cuenta las drogas primarias y secundarias usadas y la capacidad personal de los pacientes para realizar la DRSO (restricciones físicas, geográficas, laborales o familiares). Lo habitual es que el psiquiatra prescribiese la DRSO dos veces por semana, según la práctica clínica convencional, las dificultades para visitar la consulta y la disponibilidad de recursos en nuestras clínicas ambulatorias. Dos veces por semana es suficiente para identificar la recaída a las drogas por la semivida larga de la mayoría de las drogas y el consumo habitual de alcohol, pero es insuficiente para detectar el uso de alcohol ocasional. No obstante, así era la práctica real en nuestro entorno entre el 2008-2014, y antes de la generalización de étil glucurónico en muestra de orina, que se comenzó a utilizar en nuestro hospital en octubre 2016.

Comenzamos el reclutamiento en enero 2008 cuando el Comité de Ética de HCB aprobó el protocolo actual para el trasplante hepático en pacientes con EHA. Nuestros datos hacen referencia a los seis años iniciales desde la implementación del protocolo. El seguimiento comenzó con la primera cita con el psiquiatra y finalizó con el fallecimiento del paciente o en fecha de octubre 2015.

La recolección de datos se realizó de forma prospectiva durante la valoración para el trasplante hepático, exceptuando el MELD (Modelo para Enfermedad Hepática Terminal), la adherencia a la DRSO y el seguimiento, la supervivencia y la realización del trasplante hepático, cuyos datos fueron recopilados en el último trimestre del 2015.

Variables

Registramos los siguientes datos, de forma sistemática y prospectiva, durante la entrevista psiquiátrica:

- 1) Datos demográficos: edad (en la fecha de la primera muestra de orina) y sexo,
- 2) Datos psiquiátricos y clínicos:
 - Historia actual y pasada de trastorno psiquiátricos según criterios del DSM IV-TR basados en el diagnóstico clínico del psiquiatra responsable: incluyendo Trastornos de Estado de Ánimo (depresión, distimia, trastorno bipolar), Trastornos Psicóticos (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, otros trastornos relacionados) y Trastornos de Ansiedad (trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, fobia). Los Trastornos de Personalidad fueron agrupados en tres categorías, según la clasificación del DSM IV-TR: A (trastornos de la personalidad paranoide, esquizoide y esquizotípico), B (trastorno límite de la personalidad, trastorno narcisista de personalidad, trastorno histriónico de la personalidad, y trastorno de personalidad antisocial) y C (trastornos de la personalidad por evitación, por dependencia y obsesivo-compulsivo).
 - Patrón de uso de alcohol actual y a lo largo de la vida: usando el cuestionario sobre frecuencia y cantidades llamado ISCA (Interrogatorio Sistematizado de Consumos Alcohólicos) (Gual, Contel, Segura, Ribas y Colom, 2001). Las sensibilidades del ISCA fueron 70-81% para hombres y 46-100% para mujeres. Las especificidades del ISCA fueron 82-99% y 97-100%, respectivamente.
 - Patrón de uso de drogas actual y a lo largo de la vida.
 - La puntuación del High-Risk Alcohol Relapse (HRAR): HRAR es una escala de 3 ítems que valora el consumo total de alcohol diario, los años de consumo de riesgo de alcohol y los tratamientos anteriores por trastorno por uso de alcohol. Este sistema asigna una puntuación entre 0-2 para cada ítem evaluado (puntuación total máxima de 6), estratificando a los pacientes en 2 categorías de riesgo de recaída en el

consumo de alcohol (alto riesgo (<4) o bajo riesgo (≥ 4)). Una puntuación en HRAR superior a 3 es un factor de riesgo para la recaída al alcoholismo tras el trasplante hepático (RM, 10,7; IC 95%, 3,8-30,0) (De Gottardi et al., 2007; DiMartini et al., 2000).

Al final del estudio, usamos los registros clínicos para hacer una recopilación retrospectiva de los datos que siguen:

- 1) Cuantía de muestras de orina programadas.
- 2) Cuantía de muestras de orina completadas.
- 3) Seguimiento en la Unidad de Adicciones y/o Hepatología.
- 4) Realización del trasplante hepático.
- 5) Variable de supervivencia (Fallecido/Vivo): Para los fines de este estudio, la variable combinada de vivo en el último seguimiento o trasplante hepático fue la principal usada para el análisis de supervivencia.
- 6) Adherencia a la DRSO: Calculamos la adherencia de la siguiente manera: (número de muestras de orina programadas/Cuantía de muestras de orina completadas) $\times$ 100. Estratificamos la adherencia en 3 categorías: adherencia baja ($<25\%$), adherencia intermedia ($25-75\%$) y adherencia alta ($\geq 75\%$). Consideramos dos categorías para el análisis inferencial: adherencia alta ($\geq 75\%$) vs. adherencia no-alta ($<75\%$).
- 7) Model for End-stage Liver Disease (MELD) en el momento del primer análisis de orina (Malinchoc et al., 2000).

Analizamos los metabolitos que siguen, usando los puntos de corte fijados por el laboratorio del Hospital Clínic y el periodo de detección:

- 1) Alcohol: etanol (punto de corte: 100 ng/mL; periodo de detección ≤ 12 h)
- 2) Tabaco: cotinina (punto de corte: 100 ng/mL; periodo de detección: 3 días)
- 3) Opioides: morfina (punto de corte: 300 ng/mL; periodo de detección: 3 días)
- 4) Cocaína: benzoilecgonina (punto de corte: 300 ng/mL; periodo de detección: 3 días)
- 5) Benzodiazepinas: diazepam (punto de corte: 200 ng/mL; periodo de detección: 10 días-5 semanas)
- 6) Cannabis: 11-nor-d9-THC (punto de corte: 50 ng/mL; periodo de detección: 5 días-5 semanas)

Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de la muestra. Describimos las variables continuas con la media y la desviación estándar. Las variables categóricas las describimos por número y porcentajes. Implementamos comparaciones entre grupos usando la prueba *t* de Student, el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba *U* de Mann-Whitney, según la distribución de las variables. Analizamos las diferencias entre las variables categóricas usando el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando procedía. Los valores $p < ,05$ fueron considerados significativos.

Calculamos la sensibilidad y el área bajo la curva de forma individual para los autoinformes y la DRSO usando el conjunto de ambos métodos (autoinformes y DRSO) como el estándar de oro (objetivo 1). Elegimos este estándar de oro —dadas nuestras experiencias previas con protocolos de investigación en los cuales ambos resultados por separado mostraron menor sensibilidad— porque el resultado combinado identifica el número más alto de usuarios activos. Con el fin de investigar las variables con valor pronóstico para la variable combinada (vivo/trasplante hepático) durante el seguimiento de los pacientes (objetivo 2), adaptamos los análisis de regresión unifactorial y multivariable de Cox, incluyendo los variables de la evaluación inicial y durante el seguimiento. Consideramos los resultados del análisis de regresión multivariable de Cox (tasa de riesgo –TR–) como el resultado principal. Con el fin de evaluar la influencia de la adherencia a la DRSO en la supervivencia de los pacientes durante el seguimiento (objetivo 2), realizamos un análisis comparativo de riesgo con el método Kaplan-Meier (prueba *logrank*). Para estudiar las variables asociadas con una adherencia alta a la DRSO (objetivo 3), aquellos variables con una $p < ,10$ y aquellos que se consideraron de relevancia clínica en el análisis unifactorial, se incluyeron en un *backward stepwise elimination variable selection procedure* (procedimiento de regresión logística de eliminación *hacia atrás*). Al considerar los tests exploratorios, los valores p para las pruebas monofactoriales no fueron corregidos para pruebas múltiples. Usamos el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc., versión 15.0, Chicago, IL) para todos los análisis.

Cuestiones éticas

El Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona aprobó este estudio (HCB/2015/0845), según normas de la Declaración de Helsinki y legislación española. Dado el diseño retrospectivo, no fue necesario el consentimiento informado; usamos únicamente información clínica rutinaria y después de haber garantizado a los participantes su anonimidad absoluta.

Resultados

Características de los pacientes

La muestra definitiva estaba compuesta por 84 pacientes. El 88,1% eran hombres y con una edad media de 53,7 (DE 6,2) años. Al llegar al final del estudio, el 67,9% ($n = 57$) seguía con vida y el 34,5% ($n = 29$) había recibido un trasplante hepático. La media del MELD en la fecha de la primera muestra de orina fue 14,2 (DE 5,6). La media de seguimiento, en general, fue 15,9 (DE 11,4) meses. La tabla 1 describe ampliamente las características clínicas.

El 29,8% de los pacientes tenía un trastorno mental, con un trastorno de la personalidad del grupo B como el diagnóstico más frecuente ($n = 9$; 10,7%). Otros diagnósticos incluyeron trastorno de depresión ($n = 6$; 7,1%), trastorno

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con Enfermedad Hepática Alcohólica evaluados en la valoración previa al trasplante hepático.

		n (%)
Sexo (hombre)		74 (88,1)
Edad (media, DE)		53,7 (6,2)
MELD basal (media, DE)		14,2 (5,6)
Trastorno mental (actual o anterior)		25 (29,8)
UBE ^a /día	≤ 9	40 (47,6)
	9-17	36 (42,9)
	>17	8 (9,5)
Años de consumo abusivo	≤ 11	26 (31)
	11-25	40 (47,6)
	>25	18 (21,4)
Tratamiento anterior para trastorno por uso de alcohol	0	65 (77,4)
	1	13 (15,5)
	>1	6 (7,1)
HRAR ^b	Riesgo bajo (<4)	74 (88,1)
	Riesgo alto (≥4)	10 (11,9)
Fallecimiento		27 (32,1)
Seguimiento en la Unidad de Adicciones		13 (15,5)
Seguimiento en la Unidad de Hepatología		56 (66,7)
Uso de alcohol a lo largo de la vida		84 (100)
Uso de benzodiazepinas a lo largo de la vida		10 (11,9)
Uso de cannabis a lo largo de la vida		28 (33,3)
Uso de cocaína a lo largo de la vida		12 (14,3)
Uso de tabaco a lo largo de la vida		39 (46,4)
Uso de opiáceos a lo largo de la vida		11 (13,1)

Nota. ^aUBE: Unidad de Bebida Estándar (10 gramos de alcohol puro); ^bHRAR: Alto Riesgo de Recaída al Alcoholismo.

de ansiedad ($n = 4$; 4,8%), trastorno de personalidad del grupo A ($n = 3$; 3,6%) y trastorno de personalidad del grupo C ($n = 3$; 3,6%).

Objetivo 1: comparación de la sensibilidad de los autoinformes y la DRSO para la Detección de Uso de Alcohol y Drogas (variable combinada de referencia)

Tabla 3 muestra la sensibilidad y el área bajo la curva usando muestras de orina + autoinformes como estándar de oro. Para el caso de alcohol, cannabis y tabaco, la sensibilidad es mejor para la DRSO que para los autoinformes, y es peor para benzodiazepinas y cocaína.

Objetivo 2. Impacto de la DRSO (adherencia y resultados respecto de Trasplante Hepático y Mortalidad)

Adherencia/al menos un positivo en la DRSO y Trasplante Hepático. Estudiamos las variables con una asociación potencial

Tabla 2. *Adherencia y resultados positivos en muestra de orina en la valoración previa al trasplante hepático en pacientes con Enfermedad Hepática Alcohólica.*

		Muestra total (N = 84) n (%)	Con trastorno psiquiátrico (n = 25) n (%)	Sin trastorno psiquiátrico (n = 59) n (%)
Adherencia a la DRSO	Baja ($\leq$ 25%)	5 (6)	3 (12)	2 (3,4)
	Intermedia (26-75%)	27 (32,1)	10 (40)	17 (28,8)
	Alta ($>$ 75%)	52 (61,9)	12 (48)	40 (67,8)
Adherencia media de DRSO (media, DE)		35 (30,1)	37,5 (35,8)	33,9 (27,6)
n (%)				
Número de pacientes con al menos una muestra de orina positiva para alcohol				10 (11,9)
Número de pacientes con al menos una muestra de orina positiva para benzodiazepinas				8 (9,5)
Número de pacientes con al menos una muestra de orina positiva para cannabis				15 (17,9)
Número de pacientes con al menos una muestra de orina positiva para cotinina				30 (35,7)
Número de pacientes que autoinformó el uso actual de alcohol				6 (7,1)
Número de pacientes que autoinformó el uso actual de benzodiazepinas				12 (14,3)
Número de pacientes que autoinformó el uso actual de cannabis				12 (14,3)
Número de pacientes que autoinformó el uso actual de cocaína				2 (2,4)
Número de pacientes que autoinformó el uso actual de cotinina				23 (27,4)

Nota. ^a No hubo casos positivos para opiáceos o cocaína en la DRSO, o para opiáceos en los autoinformes.

Tabla 3. *Características psicométricas de los autoinformes o de la DRSO (variable combinada de referencia DRSO + autoinforme) en pacientes con Enfermedad Hepática Alcohólica evaluados en la valoración previa al trasplante hepático.*

	Autoinforme	Detección Regular de Sustancias en Orina	Diferencias (Detección Regular de Sustancias en Orina - autoinformado)
Usuarios de alcohol (n = 13, 15,5%)^c			
Sensibilidad (%)	46,2	76,9	30,7
^a ABC	,73 (IC 95% ,549-,913)	,89 (IC 95% ,00-1,00)	0,16
Usuarios de benzodiazepinas (n = 17, 20,2%)^c			
Sensibilidad (%)	70,6	47,1	- 23,5
^a ABC	,85 (IC 95% ,72-,99)	,74 (IC 95% ,58-,90)	-0,11
Usuarios de cannabis (n = 18, 21,7%)^c			
Sensibilidad (%)	66,7	83,3	16,6
ABC	,83 (IC 95% ,70-1,00)	,92 (IC 95% ,00-1,00)	,09
Usuarios de cocaína (n = 2, 2,4%)^c			
Sensibilidad (%)	100	0	-100
^a ABC	1,00 (IC 95% 1,00-1,00)	,5 (IC 95% ,09-,91)	-,5
Usuarios de tabaco (n = 38, 45,2%)^c			
Sensibilidad (%)	60,5	78,9	18,9
^a ABC	,80 (IC 95% ,70-,91)	,90 (IC 95% ,82-,97)	,10

Nota. ^aABC: Área Bajo la Curva; ^bIC: Intervalo de Confianza. ^cSegún el estándar de oro combinado (DRSO + autoinformes).

con el trasplante hepático ($n = 29$) en los pacientes incluidos. La adherencia (adherencia alta $n = 19$, 37,3% versus adherencia no-alta $n = 10$, 30,3%; $p = ,531$) no estaba asociada con trasplante hepático. Tampoco estaban asociados con el resultado del trasplante hepático al menos un resultado positivo para alcohol (30% versus 35,1%; $p = ,749$), al menos un resultado positivo para nicotina (23,3% versus 40,7%; $p = ,108$) o al menos un resultado positivo para otras sustancias (38,1% versus 33,3%; $p = ,89$). La tabla 4 muestra los criterios de exclusión para trasplante hepático. *Adherencia/Al menos un positivo en la DRSO y Mortalidad.* Por último, estudiamos los variables asociados con la mortalidad durante el seguimiento de los pacientes incluidos. La adherencia media fue similar entre los que habían recibido un trasplante hepático o que estaban vivos al finalizar el estudio y los pacientes que habían fallecido (74,5% versus 64,6%; $p = ,08$) pero era menos probable que se clasificase como adherencia alta si falleció (71,9% versus 37%, $p = ,02$). Excluyendo a los pacientes que recibieron un trasplante hepático (población diana = 55), al finalizar el estudio seguían vivos el 26,1% ($n = 6$) de los pacientes con adherencia baja y el 73,3% ($n = 22$) de los pacientes con

adherencia alta ($p = ,003$). Los análisis de regresión de Cox identificaron la adherencia alta a la DRSO y una asociación positiva entre puntuación en HRAR y mortalidad durante el seguimiento. Con el fin de profundizar en el análisis del valor independiente de los variables predictores de mortalidad, las variables estadísticamente significantes y clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo multivariable final. Encontramos que una adherencia baja a la DRSO (TR,44; $p = ,04$), puntuación HRAR > 3 puntos (TR 2,95; $p = ,02$) y puntuación MELD (TR 1,08; $p = ,03$) tuvieron una asociación independiente con mortalidad durante el seguimiento. De los 51 pacientes con adherencia alta a la DRSO, 22 (43%) seguían vivos (sin trasplante hepático) hasta el último seguimiento (tiempo medio de seguimiento 15 [DE 10] meses) y 19 (37,3%) pacientes habían recibido un trasplante hepático (tiempo medio hasta TH: 11 [DE 5] meses). Los pacientes con una adherencia baja a la DRSO mostraron una mortalidad más alta, comparado con los pacientes con una adherencia alta (17/33 [51,5%] vs. 10/51 [19,6%]; $p = ,01$). Por último, una adherencia alta a la DRSO tuvo un impacto positivo en la supervivencia general en el último seguimiento (Figura 1). La presencia

Tabla 4. Criterios de exclusión para trasplante hepático.

Motivo	n (%)
Bebedores activos	15 (27,3%)
No-adherencia a la DRSO*	11 (20%)
Mejora de la enfermedad hepática	9 (16,4%)
Fallecimiento durante la valoración	1 (1,8%)

Nota. * Detección Regular de Sustancias en Orina.

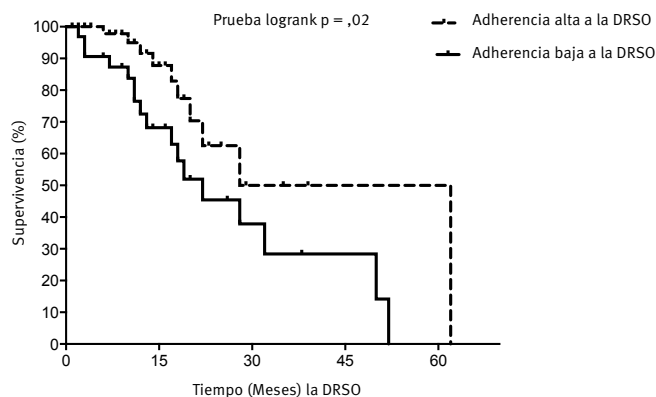


Figura 1. Supervivencia según adherencia a la DRSO durante seguimiento de pacientes con EHA.

Tabla 5. Análisis monofactoriales y multivariables de los factores asociados con la adherencia alta a la DRSO en la valoración previa al trasplante hepático en pacientes con Enfermedad Hepática Alcohólica durante el seguimiento desde su registro (primera cita con el psiquiatra).

Variable	Análisis monofactorial			Análisis multivariable		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Edad (años)	1,03	,96 - 1,11	,5			
Sexo (mujer)	,38	,10 - 1,47	,2			
Comorbilidad psiquiátrica (s/n)	,37	,14 - ,98	,04			
Trastorno de personalidad (s/n)	,25	,08 - ,82	,02	,29	,08 - ,97	,04
Otras drogas de abuso* (s/n)	,68	,28 - 1,65	,4			
Puntuación HRAR al ingreso del paciente (puntos)	,76	,56 - 1,03	,08	,81	,59 - 1,11	,2
Puntuación HRAR al ingreso (> 3 puntos)	,38	,09 - 1,47	,16			

de al menos un resultado positivo para alcohol, nicotina u otras sustancias durante el seguimiento no estuvo asociada con la mortalidad (*datos no mostrados*).

Objetivo 3: Factores basales que predicen la adherencia a la DRSO

En general, la adherencia media fue 71,3% (DE 24,4). Durante el seguimiento, el 60,7% (51 de los 84 pacientes) mostró una adherencia alta a la DRSO; en el caso de los pacientes que habían recibido un trasplante hepático, la adherencia alta estaba presente en el 66% de ellos. No hallamos diferencias en la duración del seguimiento entre pacientes con una adherencia alta vs. adherencia baja a la DRSO (16,9 versus 15,3 meses, respectivamente; $p = ,52$). En el análisis monofactorial, la presencia de trastorno mental, trastorno de personalidad y puntuaciones HRAR tenía una asociación negativa con adherencia alta a la DRSO (Tabla 5). Los pacientes con trastornos de la personalidad (TP) tenían menor adherencia a la DRSO que los pacientes sin esta condición (31% vs. 10 %; $p = ,02$). Al incluir estos variables en el análisis multivariable, solo la presencia de un trastorno de personalidad (RM ,29; $p = ,04$) mostró una asociación negativa e independiente con adherencia alta a la DRSO. Hemos de mencionar que la puntuación HRAR no alcanzó significación estadística cuando la ajustamos para otras covariables. Por último, no hallamos ninguna diferencia en la duración total del seguimiento en pacientes con o sin algún trastorno mental o con o sin un trastorno de la personalidad (15,7 vs. 16,1 meses; $p = ,8$ y 15,8 vs. 16,2 meses; $p = ,9$, respectivamente).

Discusión

La valoración de pacientes con EHA en proceso de un trasplante hepático supone un reto tanto para hepatólogos como para psiquiatras. Las valoraciones iniciales incluyen entrevistas psiquiátricas y psicológicas con el fin de identificar trastornos psiquiátricos, que podrían ser una causa potencial de exclusión de la lista de espera (Bunzel y Laederach-Hofmann, 2000; Martin, DiMartini, Feng, Brown y Fallon, 2014; Surman, Cosimi y DiMartini, 2009). Aunque la duración de la abstinencia es objeto de debate para pacientes con EHA (Di Martino, Sheppard y Vanlemmens, 2012) que son candidatos potenciales para un trasplante hepático, un periodo de abstinencia de > 6 meses antes del trasplante hepático es uno de los criterios aplicados con mayor frecuencia en los centros de trasplante hepático y en las guías clínicas ("EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation," 2015; Lligoña et al., 2009; Martin et al., 2014). Esta "regla de los 6 meses" se ha propuesto como una necesidad para limitar la recaída en el consumo de alcohol de alto riesgo que podría poner en peligro la integridad del injerto (Allen et al., 2013). Sin duda, una proporción de los pacientes que reciben un trasplante

hepático vuelve a beber que eventualmente resulta en la pérdida del injerto o en fallecimiento, debido al incumplimiento de los tratamientos inmunosupresores o por las lesiones hepáticas causadas directamente por el consumo de alcohol (Cuadrado, Fábrega, Casafont y Pons-Romero, 2005). Por tanto, la monitorización de la abstinencia y del cumplimiento de los protocolos por los pacientes en el entorno pre-trasplante es de importancia absoluta y un paso crítico en el proceso de valoración de pacientes con EHA para trasplante hepático. El uso de autoinformes es una estrategia válida y coste-efectiva para valorar el uso de alcohol y otras drogas en muchos escenarios clínicos (EMA, 2010). No obstante, en el proceso del trasplante hepático, los autoinformes han mostrado una precisión baja para identificar a los bebedores activos, dada la tasa alta de información incompleta (Allen et al., 2013).

Sensibilidad de autoinformes y la DRSO. En nuestra muestra, la DRSO mostró mejor sensibilidad para identificar a los bebedores activos y usuarios de drogas activos, con la excepción de benzodiazepinas y/o cocaína, pero no identificó a todos los usuarios activos. La detección de alcohol y benzodiazepinas en las muestras de orina fue en una proporción similar a otras muestras de candidatos a un trasplante hepático con EHA (Webzell et al., 2011). Por lo contrario, no pudimos identificar caso alguno de consumo de opiáceos cuando el uso de estas drogas fue informado por hasta el 20% de los pacientes con EHA candidatos a un trasplante hepático en otros países (p.ej., Reino Unido). Dichas diferencias pueden explicarse por la variabilidad en los patrones de consumo en cada país y también por diferencias técnicas para medir sustancias entre las diferentes muestras poblacionales (EMCDDA, 2015; Stewart, Koch, Burgess, Willner y Reuben, 2013; Wurst et al., 2003).

El uso de la DRSO para alcohol permite identificar casi 31% más casos que los autoinformes, pero no logró identificar a todos los usuarios activos (23,1% de falsos negativos en la DRSO en nuestro estudio). Los autoinformes identificaron menos de uno de cada dos usuarios de alcohol actuales. Nuestros resultados son coherentes con otros estudios recientes sobre tratamiento del trastorno por uso de alcohol en candidatos a un trasplante hepático (Erim et al., 2016). Mediante la DRSO, pudimos detectar a casi ocho de cada diez usuarios de alcohol, aunque no pudimos identificar a todos los usuarios de alcohol. Por lo tanto, combinar autoinformes y la DRSO es la mejor estrategia, confirmando las recomendaciones de las guías clínicas ("EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease", 2012). Además, la información insuficiente es más alta en nuestra población que en otras poblaciones sensibles, como pacientes ingresados por trastornos psiquiátricos (56%) o mujeres embarazadas (0%) (de Beaurepaire et al., 2007; Horrigan, Piazza y Weinstein, 1996). La baja comunicación del uso de alcohol quiere decir que

su consumo se percibe como una contraindicación para el trasplante hepático en un contexto de alta resistencia para reconocer su uso. Es más, nuestros análisis de laboratorio son menos sensibles que la étil glucurónido en muestra de orina (EGMO) que es posiblemente más potente para detectar cualquier consumo reciente de alcohol, tiene propiedades validadas excelentes en pacientes con enfermedad hepática, y una fuerte correlación con la cantidad de alcohol consumido (Nanau y Neuman, 2015; Wurst et al., 2015). Un estudio reciente de nuestro grupo muestra que la abstinencia estaba presente en el 95% de los pacientes según el etanol en orina, sin embargo, esta cifra descendía al 60% con EGMO (Barrio et al., 2016b). Según un estudio reciente con candidatos a un TH, el diagnóstico más preciso del consumo de alcohol se logró combinando la versión abreviada del Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT-C) y EGMO (curva ROC ,98) (Piano et al., 2014).

La baja comunicación de uso de consumo de tabaco se explica por la actitud defensiva del paciente, en general, ante la valoración del uso de drogas durante la evaluación para un trasplante hepático (Allen et al., 2013). La baja comunicación de uso de consumo de cannabis es similar al identificado en meta-análisis reciente (19 estudios) que informan una sensibilidad del ,60 para autoinformes de cannabis usando medidas biológicas como variables referentes en diferentes poblaciones (Hjorthøj, Hjorthøj y Nordentoft, 2012). Hemos de considerar dos razones importantes para explicar la ausencia de positivos para cocaína en nuestra muestra: el tamaño muestral pequeño con solo dos positivos para autoinformes y las consideraciones técnicas (vida media corta de los metabolitos –48 a 96h– presentes en la muestra de orina) (Moeller, Lee y Kissack, 2008). Una sensibilidad más alta para los autoinformes, comparado con la DRSO, para el uso de benzodiazepinas implica que el uso de benzodiazepinas no se percibe como contraindicado para el trasplante. Además existen limitaciones técnicas para detectar los diferentes compuestos activos en las muestras de orina debido a la pobre reactividad cruzada con los metabolitos conjugados y las benzodiazepinas que no son el diazepam (Melanson, Ptolemy y Wasan, 2013).

Impacto de la DRSO (adherencia/resultados positivos) sobre la supervivencia. Datos anteriores han mostrado que una adherencia baja a los tratamientos y las evaluaciones previas al trasplante hepático es un predictor robusto de alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol después del TH (Egawa et al., 2014; Sansone, Bohinc y Wiederman, 2015). En nuestro estudio, encontramos que una adherencia alta a la DRSO durante la valoración para un trasplante hepático estaba correlacionada con la supervivencia del paciente después de ajustar por otros predictores de supervivencia típicos de pacientes con EHA (por ejemplo, MELD). Esta relación también era independiente para el trasplante he-

pático entre los pacientes con adherencia alta o negativos persistentes en la DRSO. Además, la presencia de al menos un resultado positivo para alcohol, nicotina u otras sustancias durante el seguimiento no aumentó la mortalidad. El 66% de los pacientes que habían recibido un trasplante mostró una adherencia alta a DRSO, logrando un resultado positivo en la variable combinada (vivo/trasplante hepático). Por tanto, la valoración de este parámetro dinámico durante el periodo de evaluación de pacientes con EHA en el proceso de trasplante hepático podrá aportar información pronóstica adicional que podría tenerse en cuenta como parte de la valoración de cumplimiento. Se requiere de estudios futuros en este campo para confirmar nuestros datos. De manera sorprendente, el 30,3% de los pacientes sin adherencia y el 35,1% de los pacientes que dieron positivo para alcohol en la DRSO fueron receptores de un trasplante hepático. Los pacientes sin adherencia podrían considerarse candidatos válidos a un trasplante porque el equipo priorizó otras características. Un positivo por uso de alcohol no implica que el paciente bebiese durante el periodo entero previo al trasplante, y las recaídas podrían haber sido gestionadas por parte de los profesionales sanitarios durante la evaluación.

Factores asociados con la adherencia a la DRSO. Cuando evaluamos los factores potencialmente asociados con la adherencia a la DRSO durante el seguimiento de los pacientes, encontramos que aquellos afectados por trastornos de personalidad tenían menor adherencia a la DRSO que los pacientes sin esta condición (31% vs. 10%; $p = ,02$). Cuando ajustamos para otras covariables, la presencia de trastornos de personalidad tuvo un impacto negativo en el desarrollo de una adherencia alta a la DRSO en nuestra cohorte (RN ,29; $p = ,04$). Esto no es sorprendente, dado que los pacientes con trastornos de personalidad, en general, tienen un cumplimiento más bajo respecto de su atención sanitaria (Sansone et al., 2015), tratamiento para el trastorno por uso de sustancias (Peles, Schreiber, Domany y Adelson, 2014) o la psicoterapia (Jensen, Mortensen y Lotz, 2014). Es más, es frecuente la comorbilidad de trastornos de personalidad y trastornos de uso de alcohol (Sánchez Autet et al., 2018). Que sepamos, este es el primer estudio que encontró que pacientes con trastornos de la personalidad tienen un cumplimiento más bajo a la detección de sustancias en orina en el proceso de valoración para trasplante hepático. Esto no implica que un trastorno de personalidad sea contraindicado al trasplante, sino que esta población es vulnerable y debería, por tanto, tener un enfoque particular. Otros estudios no han logrado demostrar relación alguna entre los trastornos de personalidad y un pronóstico pobre tras el trasplante hepático en pacientes con EHA (Askgard et al., 2016; Dom et al., 2015). El apoyo psicológico y farmacológico (Addolorato et al., 2007; Erim et al., 2016) están bajo el foco de los estudios sobre la gestión de los

candidatos a un trasplante hepático con EHA. No obstante, no existen estudios centrados en la mejora del cumplimiento. La Entrevista Motivacional y la atención centrada en el paciente aumentaron el cumplimiento en otros problemas de salud, como la toma de medicación para la hipertensión o el VIH, los trastornos por uso de alcohol o el seguimiento de pacientes diabéticos. Dicho enfoques quizá merecen ser probados en pacientes con trastornos de personalidad que son candidatos a un trasplante hepático.

Limitaciones y fortalezas. Es relevante reconocer las limitaciones de nuestro estudio. Puede existir un sesgo de memoria, dada su naturaleza retrospectiva. No obstante, en nuestra institución, la valoración de los candidatos a un trasplante hepático sigue un protocolo consolidado, basado en parámetros internacionales y evaluaciones multidisciplinares con reglas estrictas que podrían minimizar el riesgo del sesgo de registro. También supone una limitación la detección de alcohol –en lugar de étil glucurónido– en las muestras de orina, pero esta fue la práctica establecida antes de la generalización del étil glucurónido en nuestro entorno. Los falsos negativos quizás existen a pesar de la variable combinada de referencia y podrían explicar la potencial subestimación del impacto de los resultados positivos en DRSO sobre la supervivencia y el trasplante hepático. Por último, nuestro tamaño muestral pequeño no nos permite ofrecer datos de mayor robustez y potencia estadística. Como mencionamos anteriormente, este estudio fue realizado en un centro único, en el cual, por restricciones geográficas del sistema sanitario local, únicamente se incluyó a aquellos pacientes que podían realizar la prueba de orina de forma regular en nuestra unidad de adicciones. No obstante, nuestro estudio tiene muchas fortalezas. Que sepamos, este es el primer estudio en explorar la precisión añadida al combinar la detección del consumo de alcohol usando ambos autoinformes y la DRSO en candidatos a un trasplante hepático. Analizamos y aportamos información sobre la detección de las drogas usadas con mayor frecuencia en Europa Occidental entre pacientes con EHA evaluados para un trasplante hepático. La adherencia a la DRSO fue baja (62%), lo que dificulta aún más interpretar la validez de la DRSO. Mientras que otros estudios se basan en protocolos de investigación, en los cuales la adherencia es estimulada por el Efecto Hawthorne, nuestro estudio tiene un enfoque naturalístico, lo que permite examinar la validez de la DRSO en la práctica en el mundo real. En este sentido, nuestra muestra tenía una prevalencia alta de trastornos psiquiátricos (30%), por lo tanto, era más representativo de la práctica real que los estudios prospectivos con criterios de exclusión estrictos o que omitieron datos sobre diagnóstico psiquiátrico. Por último, incluso cuando el impacto del trastorno de personalidad y la adherencia a la DRSO y la supervivencia, respectiva-

mente, son resultados preliminares, esta es la primera vez en la cual un estudio muestra esta relación.

Conclusiones

Ambos autoinformes y DRSO son necesarios para pacientes en valoración para un trasplante hepático. Parece ser que los autoinformes tienen menor sensibilidad, exceptuando para cocaína y benzodiazepinas. Los pacientes con una adherencia buena a la DRSO obtienen mejores resultados, en comparación con los que tienen una adherencia baja. Los pacientes con trastornos de personalidad requieren de más esfuerzos para mejorar su adherencia.

Reconocimientos

De los autores, el primero (HLP), el segundo (JA), el tercero (EL) y el sexto (AL) han contribuido a la conceptualización, el diseño, la recopilación y la interpretación de datos. Todos los autores contribuyeron al análisis y la interpretación de los datos. Todos los autores han contribuido en la redacción y el contenido intelectual de este documento. Todos los autores han leído y aprobado el artículo para su presentación a la revista.

Financiación

Dr. Jose Altamirano desea expresar su gratitud al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Ciudad México, México) por la financiación parcial de su estancia predoctoral en IDIBAPS.

Conflicto de intereses

Hugo López-Pelayo ha cobrado honorarios de Lundbeck, Teva y Janssen y subvenciones para viajes de Lundbeck, Otsuka, Lilly, Pfizer, Rovi y Esteve, sin relación alguna con este trabajo. Pablo Barrio ha cobrado honorarios de Lundbeck y Pfizer, y subvenciones para viajes de Pfizer, sin relación alguna con este trabajo. Dr. Antoni Gual ha recibido apoyo financiero de Lundbeck, DyA Pharma y TEVA y cobrado honorarios de Lundbeck, DyA Pharma y Abbvie, sin relación alguna con este estudio. Los demás autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.

Referencias

Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Vonghia, L., Mirijello, A., ... Gasbarrini, G. (2007). Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370, 1915–1922. doi:10.1016/S0140-6736(07)61814-5.

- Allen, J. P., Wurst, F. M., Thon, N. y Litten, R. Z. (2013). Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transplantation*, 19, 369–376. doi:10.1002/lt.23596.
- Askgaard, G., Tolstrup, J. S., Gerds, T. A., Hamberg, O., Zie-
rau, L. y Kjær, M. S. (2016). Predictors of heavy drinking
after liver transplantation for alcoholic liver disease in
Denmark (1990-2013): a nationwide study with compe-
ting risks analyses. *Scandinavian Journal of Gastroentero-
logy*, 51, 225–235. doi:10.3109/00365521.2015.1067903.
- Barrio, P., Teixidor, L., Rico, N., Bruguera, P., Ortega, L.,
Bedini, J. L. y Gual, A. (2016). Urine ethyl glucuronide
unraveling the reality of abstinence monitoring in a
routine outpatient setting: A cross-sectional comparison
with ethanol, self report and clinical judgment. *European
Addiction Research*, 22, 243–248. doi:10.1159/000445741.
- Beresford, T. P. y Everson, G. T. (2000). Liver transplan-
tation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month
rule, and relapse—but where are the data? *Liver Trans-
plantation*, 6, 777–778. doi:10.1053/jlts.2000.19027.
- Bradley, K. A. y Kivlahan, D. R. (2014). Bringing patient-cen-
tered care to patients with alcohol use disorders. *JAMA*,
311, 1861–1862. doi:10.1001/jama.2014.3629.
- Bunzel, B. y Laederach-Hofmann, K. (2000). Solid organ
transplantation: are there predictors for posttransplant
noncompliance? A literature overview. *Transplantation*,
70, 711–716.
- Burra, P., Senzolo, M., Adam, R., Delvart, V., Karam, V.,
Germani, G. y Neuberger, J. (2010). Liver transplan-
tation for alcoholic liver disease in Europe: a study from
the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Ameri-
can Journal of Transplantation*, 10, 138–148. doi:10.1111/
j.1600-6143.2009.02869.x.
- Carbonneau, M., Jensen, L. A., Bain, V. G., Kelly, K., Mee-
berg, G. y Tandon, P. (2010). Alcohol use while on the
liver transplant waiting list: a single-center experience.
Liver Transplantation, 16, 91–97. doi:10.1002/lt.21957.
- CDER. (2015). *Alcoholism: Developing Drugs for Treatment
Guidance for Industry*. Recuperado de [http://www.fda.
gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory-
information/guidances/ucm433618.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm433618.pdf).
- Conn, V. S., Ruppar, T. M., Chase, J.-A. D., Enriquez, M. y
Cooper, P. S. (2015). Interventions to improve medica-
tion adherence in hypertensive patients: systematic re-
view and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 17,
94. doi:10.1007/s11906-015-0606-5.
- Cuadrado, A., Fábrega, E., Casafont, F. y Pons-Romero, F.
(2005). Alcohol recidivism impairs long-term patient
survival after orthotopic liver transplantation for alco-
holic liver disease. *Liver Transplantation*, 11, 420–426.
doi:10.1002/lt.20386.
- Dawwas, M. F., Gimson, A. E., Lewsey, J. D., Copley, L. P.
y van der Meulen, J. H. P. (2007). Survival after liver
transplantation in the United Kingdom and Ireland
compared with the United States. *Gut*, 56, 1606–1613.
doi:10.1136/gut.2006.111369.
- de Beaurepaire, R., Lukasiewicz, M., Beauverie, P., Casté-
ra, S., Dagorne, O., Espaze, R., ... Molimard, R. (2007).
Comparison of self-reports and biological measures
for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in
psychiatric inpatients. *European Psychiatry*, 22, 540–548.
doi:10.1016/j.eurpsy.2007.05.001.
- De Gottardi, A., Spahr, L., Gelez, P., Morard, I., Mentha,
G., Guillaud, O., ... Dumortier, J. (2007). A simple sco-
re for predicting alcohol relapse after liver transplanta-
tion: results from 387 patients over 15 years. *Archives of
Internal Medicine*, 167, 1183–1188. doi:10.1001/archin-
te.167.11.1183.
- Di Martino, V., Sheppard, F. y Vanlemmens, C. (2012).
Early liver transplantation for severe alcoholic hepati-
tis. *The New England Journal of Medicine*, 366, 478–479.
doi:10.1056/NEJMc1114241#SA3.
- DiMartini, A., Magill, J., Fitzgerald, M. G., Jain, A., Irish,
W., Khera, G. y Yates, W. (2000). Use of a high-risk al-
cohol relapse scale in evaluating liver transplant candi-
dates. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24,
1198–1201.
- Dom, G., Wojnar, M., Crunelle, C. L., Thon, N., Bobes, J.,
Preuss, U. W., ... Wurst, F. M. (2015). Assessing and trea-
ting alcohol relapse risk in liver transplantation candi-
dates. *Alcohol and Alcoholism*, 50, 164–172. doi:10.1093/
alcalc/agu096.
- EASL clinical practical guidelines: management of alcoho-
lic liver disease. (2012). *Journal of Hepatology*, 57, 399–
420. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.004.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.
(2015). *Journal of Hepatology*, 64, 433–485. doi:10.1016/j.
jhep.2015.10.006.
- Egawa, H., Nishimura, K., Teramukai, S., Yamamoto, M.,
Umeshita, K., Furukawa, H. y Uemoto, S. (2014). Risk
factors for alcohol relapse after liver transplantation for
alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transplantation*, 20,
298–310. doi:10.1002/lt.23797.
- EMA. (2010). *Development of medicinal products for the treat-
ment of alcohol dependence*. Recuperado de [http://www.
ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/
Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf)
- EMCDDA. (2015). *European Drug Report 2015: Trends and
Developments*.
- Erim, Y., Böttcher, M., Dahmen, U., Beck, O., Broelsch, C.
E. y Helander, A. (2007). Urinary ethyl glucuronide tes-
ting detects alcohol consumption in alcoholic liver di-
sease patients awaiting liver transplantation. *Liver Trans-
plantation*, 13, 757–761. doi:10.1002/lt.21163.
- Erim, Y., Böttcher, M., Schieber, K., Lindner, M., Klein, C.,
Paul, A., ... Helander, A. (2016). Feasibility and accep-
tability of an alcohol addiction therapy integrated in a
transplant center for patients awaiting liver transplan-

- tation. *Alcohol and Alcoholism*, 51, 40–46. doi:10.1093/alcalc/agn075.
- Gual, A., Contel, M., Segura, L., Ribas, A. y Colom, J. (2001). The ISCA (Systematic Interview of Alcohol Consumption), a new instrument to detect risky drinking. *Medicina Clínica*, 117, 685–689.
- Hill, S. y Kavookjian, J. (2012). Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: a systematic review of the literature. *AIDS Care*, 24, 583–592. doi:10.1080/09540121.2011.630354.
- Hjorthøj, C. R., Hjorthøj, A. R. y Nordentoft, M. (2012). Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances—systematic review and meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 37, 225–233. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.025.
- Horrihan, T. J., Piazza, N. J. y Weinstein, L. (1996). The substance abuse subtle screening inventory is more cost effective and has better selectivity than urine toxicology for the detection of substance abuse in pregnancy. *Journal of Perinatology*, 16, 326–330.
- Jensen, H. H., Mortensen, E. L. y Lotz, M. (2014). Drop-out from a psychodynamic group psychotherapy outpatient unit. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68, 594–604. doi:10.3109/08039488.2014.902499.
- Lligoña, A., Freixa, N., Bataller, R., Monràs, M. y Rimola, A. (2009). Clinical guideline for the evaluation of liver transplant candidates with addictions. *Gastroenterología y Hepatología*, 32, 155–161. doi:10.1016/j.gastrohep.2008.05.003.
- Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J. y ter Borg, P. C. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31, 864–871. doi:10.1053/he.2000.5852.
- Martin, P., DiMartini, A., Feng, S., Brown, R. y Fallon, M. (2014). Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*, 59, 1144–1165.
- Mathurin, P. y Bataller, R. (2015). Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 62, S38–S46. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.006.
- Melanson, S. E. F., Ptolemy, A. S. y Wasan, A. D. (2013). Optimizing urine drug testing for monitoring medication compliance in pain management. *Pain Medicine*, 14, 1813–1820. doi:10.1111/pme.12207.
- Moeller, K. E., Lee, K. C. y Kissack, J. C. (2008). Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 83, 66–76. doi:10.4065/83.1.66.
- Nanau, R. M., y Neuman, M. G. (2015). Biomolecules and biomarkers used in diagnosis of alcohol drinking and in monitoring therapeutic interventions. *Biomolecules*, 5, 1339–1385. doi:10.3390/biom5031339.
- Niemelä, O. (2016). Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 166. doi:10.3390/ijerph13020166.
- Oslin, D. W., Pettinati, H. y Volpicelli, J. R. (2002). Alcoholism treatment adherence: older age predicts better adherence and drinking outcomes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 740–747.
- Page, T. F., Amofah, S. A., McCann, S., Rivo, J., Varghese, A., James, T., ... Williams, M. L. (2015). Care management medical home center model: Preliminary results of a patient-centered approach to improving care quality for diabetic patients. *Health Promotion Practice*, 16, 609–616. doi:10.1177/1524839914565021.
- Peles, E., Schreiber, S., Domany, Y. y Adelson, M. (2014). Impact of lifetime psychiatric diagnosis on long-term retention and survival of former opiate addicts in methadone maintenance treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 629–635. doi:10.3109/15622975.2014.942359.
- Piano, S., Marchioro, L., Gola, E., Rosi, S., Morando, F., Cavallin, M., ... Angeli, P. (2014). Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available. *Liver Transplantation*, 20, 815–822. doi:10.1002/lt.23881.
- Rehm, J., Gmel, G., Sierra, C. y Gual, A. (2018). Reduction of mortality following better detection of hypertension and alcohol problems in primary health care in Spain. *Adicciones*, 30, 9–18. doi:10.20882/adicciones.726.
- Rustad, J. K., Stern, T. A., Prabhakar, M. y Musselman, D. (2015). Risk factors for alcohol relapse following orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Psychosomatics*, 56, 21–35. doi:10.1016/j.psych.2014.09.006.
- Sánchez Autet, M., Garriga, M., Zamora, F. J., González, I., Usall, J., Tolosa, L., ... Arranz, B. (2018). Screening of alcohol use disorders in psychiatric outpatients: influence of gender, age, and psychiatric diagnosis. *Adicciones*, 30, 251–263. doi:10.20882/adicciones.885.
- Sansone, R. A., Bohinc, R. J. y Wiederman, M. W. (2015). Borderline personality symptomatology and compliance with general health care among internal medicine outpatients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 19, 132–136. doi:10.3109/13651501.2014.988269.
- Staufer, K. y Yegles, M. (2016). Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 22, 3725–3734. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3725.
- Stewart, S. H., Koch, D. G., Burgess, D. M., Willner, I. R. y Reuben, A. (2013). Sensitivity and specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in liver disease patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37, 150–155. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01855.x.
- Surman, O. S., Cosimi, A. B. y DiMartini, A. (2009). Psychiatric care of patients undergoing organ transplan-

tation. *Transplantation*, 87, 1753–1761. doi:10.1097/TP.0b013e3181a754d4.

Telles-Correia, D., Barbosa, A., Mega, I. y Monteiro, E. (2009). Adherence correlates in liver transplant candidates. *Transplantation Proceedings*, 41, 1731–1734. doi:10.1016/j.transproceed.2009.02.067.

Webzell, I., Ball, D., Bell, J., Sherwood, R. A., Marsh, A., O'Grady, J. G. y Heaton, N. D. (2011). Substance use by liver transplant candidates: an anonymous urinalysis study. *Liver Transplantation*, 17, 1200–1204. doi:10.1002/lt.22370.

Wurst, F. M., Thon, N., Yegles, M., Schrück, A., Preuss, U. W. y Weinmann, W. (2015). Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39, 2060–2072. doi:10.1111/acer.12851.

Wurst, F. M., Vogel, R., Jachau, K., Varga, A., Alling, C., Alt, A. y Skipper, G. E. (2003). Ethyl glucuronide discloses recent covert alcohol use not detected by standard testing in forensic psychiatric inpatients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27, 471–476. doi:10.1097/01.ALC.0000057942.57330.E2.

Anexo. Abreviaturas

EHA, enfermedad hepática alcohólica

IC, intervalo de confianza

DSM IV-TR, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

TR, tasa de riesgo

HRAR, High-Risk Alcohol Relapse (alto riesgo de recaída al alcoholismo)

MELD, Model for End-stage Liver Disease (modelo para enfermedad hepática terminal)

RM, razón de momios

DRSO, detección regular de sustancias en orina

UBE, unidad de bebida estándar

EGMO, étil glucurónico en muestra de orina

Evaluación de la adaptación de los ítems de consumo del AUDIT para mejorar el cribado de Binge Drinking en universitarios

Evaluation of AUDIT Consumption Items New Adaptation to Improve the Screening of College Students Binge Drinking

PATRICIA MOTOS-SELLÉS*, MARÍA-TERESA CORTÉS-TOMÁS**, JOSÉ-ANTONIO GIMÉNEZ-COSTA**.

* Área de Educación. Universidad Internacional de Valencia, Valencia, España. ** Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología. Universidad de Valencia, Valencia, España.

Resumen

La importante presencia del Binge Drinking (BD) entre estudiantes universitarios, junto con las consecuencias asociadas al mismo y los cambios experimentados en los últimos años en su conceptualización, hacen necesario revisar la utilidad de los instrumentos de cribado para detectar este patrón de consumo. Este estudio examina la utilidad de una adaptación del AUDIT propuesta por Cortés, Giménez, Motos y Sancerni (2017a).

Una muestra de estudiantes universitarios cumplimentó el AUDIT, los ítems 2 y 3 revisados (A2r y A3r), y un autoinforme semanal de su consumo de alcohol. A partir de la cantidad máxima de alcohol consumido en una ocasión y de la frecuencia de dicho consumo en los últimos seis meses se clasificaron los jóvenes como BD o no-BD. Se examinaron las puntuaciones del AUDIT, AUDIT-C y de los ítems A2r+A3r (AR2I).

Los resultados obtenidos con 605 universitarios (18-21 años/55,2% mujeres) indican que 449 cumplen criterios de BD. Los ítems A2r y A3r, adaptados a una definición más consensuada de BD, identifican el 98% de los estudiantes BD cuando se usa un punto de corte ≥ 3 en mujeres y ≥ 4 en varones, con valores óptimos de sensibilidad y especificidad.

Esta adaptación realizada, que incluye menor número de ítems, identifica a los universitarios BD de manera más precisa. Se confirma la necesidad de ajustar ambos ítems de consumo de acuerdo al patrón de ingesta BD que realizan los estudiantes universitarios mejorando notablemente su detección y facilitando un abordaje temprano.

Palabras clave: Binge drinking; Universitarios; AUDIT; Cribado de alcohol; ROC.

Abstract

The strong presence of Binge Drinking (BD) amongst university students, as well as the consequences associated with the same and the changes taking place over recent years regarding its conceptualization make it necessary to examine the usefulness of screening instruments used to detect this drinking pattern. This study examines the usefulness of a briefer adaptation of the AUDIT proposed by Cortés, Giménez, Motos, and Sancerni (2017a).

College students self-administered the AUDIT, the revised items 2 and 3 (A2r and A3r), and completed a weekly self-report of their alcohol intake. BD was classified according to the amount consumed and the frequency of that consumption over the past six months. The AUDIT, AUDIT-C and items A2r+A3r (AR2I) were examined.

The results obtained from a sample of 605 college students (18–21 years old/55.2% female) indicate that 449 meet the BD criteria. Items A2r and A3r, adapted to the most consensual definition of BD, were found to identify 98% of BD college students when using a cut-off point of ≥ 3 in females and ≥ 4 in males with optimum levels of sensitivity and specificity.

The new adaptation, which includes fewer items, identifies BD college students more accurately. This confirms the need to adjust both consumption items from the model according to the pattern of consumption in college students to detect BD more precisely and as soon as possible.

Keywords: Binge Drinking; Undergraduate; AUDIT; Alcohol Screening; ROC.

Recibido: Marzo 2018; Aceptado: Septiembre 2018.

Enviar correspondencia a:

María-Teresa Cortés-Tomás. Facultad de Psicología. Avenida Blasco Ibáñez, 21, 46010 Valencia (España). E-mail: Maria.T.Cortes@uv.es.

El patrón de consumo de alcohol más generalizado entre los jóvenes europeos es el denominado *Binge Drinking* (BD), término adaptado al castellano como *Episodio de Consumo Intensivo de Alcohol* (Ministerio de Sanidad y Consumo [MSC], 2008). En Europa, dos de cada diez jóvenes con edades entre los 14 y 24 años reconocen realizar este tipo de consumo (Unión Europea, 2010). En el caso de los jóvenes españoles (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA], 2017), la mayor incidencia se sitúa en el intervalo de edad entre 20 y 29 años, estando presente en aproximadamente el 35% de hombres y 23% de mujeres. Si bien, al revisar la prevalencia de BD entre los menores de edad durante el último año (OEDA, 2018), esta oscila desde un 14% en menores de 14 años hasta un 56% en jóvenes de 18 años. Desafortunadamente, tanto en España como en Europa en general, los cambios en este patrón de consumo entre los menores de edad han sido menos pronunciados y se han observado únicamente entre varones (42% a 37%), con las tasas generales bajando un punto porcentual (36% a 35%) en los últimos 20 años (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs [ESPAD], 2016). Además, se advierte desde hace tiempo (Kuntsche et al., 2011; Simons-Morton et al., 2009), y ahora se confirma, un cierre de la brecha de género del consumo excesivo de alcohol entre los adolescentes. En general, las tasas de BD aumentaron entre chicas jóvenes, lo que resulta en una reducción de las diferencias de género a lo largo del tiempo (ESPAD, 2016; OEDA, 2018).

No es posible separar este patrón de consumo de alcohol de las consecuencias que genera entre los jóvenes. En general, destacan alteraciones y problemas en diferentes grados y en diferentes ámbitos, desde el ámbito académico o profesional, al de relaciones interpersonales, la exposición a conductas sexuales de riesgo, conducir bajo la influencia del alcohol, participar en peleas, sufrir lesiones, incurrir en problemas legales, progresar con mayor facilidad en el proceso adictivo o incluso causar daños a terceros (Barnet et al., 2014; Brewer y Swahn, 2005; Cortés, Motos y Giménez, 2015; Hingson, Heeren, Zakocs, Winter y Wechsler, 2003; Mallett, Varvil-Weld, Turrissi y Read, 2011; McKetin, Chalmers, Sunderland y Bright, 2014; Shield, Gmel, Patra y Rehm, 2012).

La elevada presencia de este patrón de consumo entre los jóvenes, unido a los cambios que se están experimentando en el mismo en cuanto a la equiparación por sexos y las consecuencias que genera, justifican la necesidad de disponer de instrumentos de cribado que faciliten su detección en diferentes ámbitos (Atención Primaria, departamentos de traumatología, servicios de salud universitarios, etc.) y la posterior derivación del joven al recurso asistencial más adecuado (Clark y Moss, 2010).

El AUDIT es un instrumento de cribado utilizado para identificar el *Binge Drinking* (BD) en estudiantes universita-

rios (Hagman, 2016; Seguel, Santander y Alexandre, 2013). Se recomienda el uso de sus versiones abreviadas, dada su mayor efectividad (Barry, Chaney, Stellefson y Dodd, 2015; Clark, Gordon, Ettaro, Owens y Moss, 2010; de Menezes-Gaya, Zuardi, Loureiro y Crippa, 2009). De estas versiones abreviadas, cabe destacar el AUDIT-C, al contar con mejores propiedades psicométricas para la población universitaria que la escala completa (Barry et al., 2015; Cortés, Giménez, Motos y Sancerni, 2016; DeMartini y Carey, 2012; Kelly, Donovan, Chung, Bukstein y Cornelius, 2009).

Pero el AUDIT y sus versiones reducidas utilizan una operacionalización poco precisa del BD, lo que dificulta poder identificarlo con precisión. De los tres ítems relacionados con la ingesta de alcohol, solo el tercero trata de reflejar un consumo en atracón (*¿Con qué frecuencia consume 6 o más bebidas por día?*) pero está muy alejado de lo que se considera un Consumo Intensivo de Alcohol en la actualidad (Cortés y Motos, 2015; Mota et al., 2010).

Otro problema añadido es que muchos de los estudios que han aplicado el AUDIT o sus versiones abreviadas han medido BD de diversas maneras, recurriendo en la mayoría de los casos al número de consumiciones ingeridas sin tener en cuenta la graduación de la bebida, o no detallando el número de horas de duración de la ingesta, o evaluando solo el consumo de la última semana, o utilizando criterios del DSM para Trastorno por Consumo de Sustancias (Chung, Colby, Barnett y Monti, 2002; Díaz Martínez et al., 2009; Thomas y McCambridge, 2008). Además, escasos estudios han tenido en cuenta la alta heterogeneidad de este grupo de consumidores.

Esta diversidad justifica la necesidad de ser muy cautos a la hora de comparar resultados entre las diferentes investigaciones, al tiempo que exige la necesidad de un mayor rigor en la operacionalización del BD y de los instrumentos que tratan de dar cuenta del mismo.

La necesidad de mejorar los instrumentos de medida ha propiciado que se hayan propuesto adaptaciones del AUDIT. Inicialmente, se evaluaron nuevas combinaciones de ítems diferentes a las versiones abreviadas tradicionales, tratando de identificar aquellas que detectaban de manera más precisa los consumidores BD (Babor, Higgins-Biddle y Robaina, 2017). En el caso de McCambridge y Thomas (2009), informaron que la mejor combinación sería la compuesta por los ítems 3, 5 y 8, mientras que Bowring, Gouillou, Hellard y Dietze (2013) concluyeron que la mejor agrupación era la de los ítems 3, 4, 8 y 9.

No obstante, han resultado más efectivos los intentos de reajustar la redacción de los ítems o sus escalas de respuesta a una definición más precisa del BD. Destacar en esta línea diferentes investigaciones que comparten la eliminación del primer ítem del AUDIT-C debido a su baja correlación con la escala total (Gmel, Hebb y Rehm, 2001; McCambridge y Thomas, 2009).

Blank, Connor, Gray y Tustin (2015) propusieron utilizar sólo los ítems 2 y 3 (los que mejor explican BD en universitarios) a la vez que aumentar el número de opciones en las respuestas. Otros estudios recomendaron modificar la redacción de estos dos ítems referidos al consumo. Para el ítem 2, García, Novalbos, Martínez y O’Ferrall (2016) sugirieron limitar el intervalo temporal de consumo a “una única ocasión de consumo” (en lugar de “un día cualquiera”). En cuanto al ítem 3, en algunos casos, se sugirió una reducción del número de bebidas (cinco o más bebidas en una única ocasión de consumo -Kokotailo et al., 2004; cuatro o más bebidas para mujeres y cinco o más bebidas para hombres -Olthuis, Zamboanga, Martens y Ham, 2011-) y en otros se sugirió transformar el número de bebidas a Unidades de Bebida Estándar (UBE), según el país de origen (García et al., 2016). La introducción de este tipo de modificaciones produjo aumentos en los niveles de sensibilidad (entre 0,82 y 0,87) y de especificidad (entre 0,87 y 0,92), en comparación con la escala tradicional (Blank et al., 2015; McCambridge y Thomas, 2009).

No obstante, ninguna de estas sugerencias ha gozado de aceptación generalizada por no contemplar una definición ajustada del BD.

Recientemente, Cortés, Giménez, Motos y Sancerni (2017a) adaptaron la redacción de los ítems 2 y 3 a la definición con mayor consenso de BD, que atiende a criterios más precisos de operacionalización de esta conducta, según la investigación (Cortés y Motos, 2015; Courtney y Polich, 2009; Parada et al., 2011), incluyendo aspectos de género, intervalo temporal del consumo, y equivalencias a la UBE Española. De este modo, se define BD como el consumo de siete o más UBE para hombres, o seis o más para mujeres, en un periodo de dos horas, al menos una vez en los últimos seis meses (Cortés et al., 2016; Cortés, Giménez, Motos, Sancerni y Cadaveira, 2017b).

Atendiendo a estos criterios, el ítem 3 se enunció como: *En los últimos seis meses, ¿cuántos días al mes, como media, realizaste BD (siete o más UBE para hombres o seis o más UBE para mujeres, durante dos horas)?* La escala de respuesta también se adaptó en función de los resultados obtenidos en investigaciones previas realizadas con menores y estudiantes universitarios (Cortés et al., 2017a; Hagman, 2016; Patrick et al., 2013) (Tabla 1).

También se mejoró la redacción de ítem 2, cambiando el número de consumiciones por el número de UBE españolas ingeridas en un día de consumo: *¿Cuántas UBE tienes a consumir en un día cuando bebes alcohol?* (Tabla 1).

Al probar esta adaptación (AR2I) con menores (14-17 años) consumidores de alcohol, se halló un área bajo la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) de 0,898, identificando al 94% de los consumidores BD con un punto de corte de 5.

El objetivo de este estudio se centra en examinar las propiedades psicométricas (sensibilidad y especificidad)

del AUDIT, el AUDIT-C y de la adaptación AR2I, tratando de identificar aquel que mejor clasifique a los BD en población universitaria (18-21 años), considerando la variable de género.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio previo de Cortés et al. (2017a) sobre la efectividad de la adaptación del AR2I en la identificación de adolescentes BD, se plantea la hipótesis de que será este instrumento el que identifique a un mayor número de universitarios BD.

Método

Participantes

Se realizó un muestreo estratificado de los estudiantes de la Universitat de València. Se seleccionó la licenciatura o diplomatura de cada área de conocimiento (Ciencias Básicas, Sociales, de la Salud, de la Educación y Humanidades) con mayor número de matriculados, respondiendo el cuestionario el grupo más numeroso de cada curso. Participaron 605 estudiantes, todos con nacionalidad española (334 mujeres/55,2%). Las edades estaban comprendidas entre los 18 y 21 años, con una edad media de 19,33 años (SD = 1,15). En ningún caso cumplían criterios diagnósticos para recibir tratamiento por conducta adictiva. De los encuestados, el 74,21% (449) cumplió los criterios de BD, en proporción similar entre hombres (44,5%, 200) y mujeres (55,5%, 249) ($X^2 = ,044$; $p = ,834$).

Los cuestionarios se cumplimentaron durante el curso académico 2014 en las aulas docentes y durante su horario lectivo (mañana o tarde), contando en todos los casos con la presencia de algún miembro del equipo de investigación que confirmaba que todos los ítems habían sido respondidos. La participación fue anónima y voluntaria. El estudio se realizó cumpliendo con la legislación española (aprobado por el Ministerio de Educación) y el Código de Ética para estudios humanos del Comité de Ética de la Universidad de Valencia. Los estudiantes firmaron una hoja de consentimiento informado.

Variables e instrumentos

Los parámetros relacionados con el consumo de alcohol (edad de inicio de consumo, número y tipo de bebidas y

Tabla 1. Nueva redacción de los ítems 2 y 3.

A2r	¿Cuántas UBE tienes a consumir en un día cuando bebes alcohol? (0) 1 o 2; (1) 3 o 4; (2) 5 o 6; (3) 7 a 9; y (4) 10.
A3r	En los últimos seis meses, ¿cuántos días al mes, como media, realizaste BD (siete o más UBE para hombres o seis o más UBE para mujeres, durante dos horas)? (0) Nunca; (1) De manera esporádica -menos de una vez al mes-; (2) entre 1 y 4 veces; (3) entre 5 y 8 veces; (4) entre 9 y 12 veces; (5) 13 o más veces.

periodos temporales durante los cuales se consumía alcohol) se evaluaron mediante un diario autoinformado. Los consumos fueron convertidos a UBE según la definición de UBE española -1 bebida destilada = 2 UBE; 1 bebida fermentada = 1 UBE- (Rodríguez-Martos, Gual y Llopis, 1999). La recodificación de todos los consumos registrados permitió identificar la ocasión de mayor consumo realizada por cada estudiante (*mayor número de UBE de alcohol consumidas en una ocasión de BD*). Teniendo en cuenta esta variable, los estudiantes se clasificaron como no-BD, o BD (aquellos que consumieron ≥ 7 UBE de España para hombres o ≥ 6 UBE de España para mujeres).

La frecuencia de BD se obtuvo preguntando el *número de días que realizó BD en los últimos seis meses*.

Los ítems A2r+A3r se operacionalizaron según la descripción que figura en la Tabla 1.

También cumplieron el AUDIT (versión en español validada por Contel Guillaumon, Gual Solé y Colom Farran, 1999) obteniéndose la puntuación del AUDIT total (la suma de los 10 ítems originales) y la del AUDIT-C (la suma de los primeros tres ítems originales). También se cumplimentó el AR2I, obteniéndose la puntuación A2r + A3r.

En este estudio, la consistencia interna de AR2I fue más alta (0,90) que la del AUDIT-C (0,80) y la del AUDIT (0,71).

Análisis de datos

Siguiendo la metodología propuesta por Cortés et al. (2016, 2017a, 2017b), se llevaron a cabo dos análisis de

conglomerados (uno por sexo) con los estudiantes universitarios BD, en base al valor del *número de UBE consumidas en una ocasión de BD* y la *frecuencia de consumo en los últimos seis meses*. En ambos casos, el procedimiento de extracción fue en dos fases, permitiendo una clasificación natural de los sujetos en grupos diferentes.

Se llevó a cabo también un análisis MANOVA con sus correspondientes pruebas *a posteriori*, utilizando los cuatro grupos obtenidos en los conglomerados y los grupos no-BD como variables independientes (VI) para determinar si existían diferencias en el número de UBE consumidas y la frecuencia de consumo en los últimos seis meses utilizadas como variables dependientes (VD).

El área bajo la curva ROC se calculó según el método propuesto por Hanley y McNeil (1983), que ofrece una representación gráfica del rendimiento del clasificador.

Para determinar el punto de corte óptimo del AUDIT, se primó el minimizar los falsos negativos y mejorar la detección de jóvenes que realizan en BD. Por ello se priorizaron los puntos de corte que maximizaban la sensibilidad.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS-22.

Resultados

El análisis de conglomerados entre mujeres BD ofreció dos grupos: el BD1M ($n = 169$), que consumió 8,44 UBE en una ocasión y que realizó BD durante 22,85 días en los últimos seis meses, y el BD2M ($n = 80$), que consumió

Tabla 2. Prueba de Games-Howell *a posteriori*.

(I) Agrupaciones_solo_BD	(J) Agrupaciones_solo_BD	Diferencia de medias (I-J)	SE	Sig.	Intervalo de confianza 95% (Extremo inferior – Extremo superior)	
UBE						
BD1M	BD2M	-4,968(*)	,469	,001	-6,27	-3,67
	BD1H	-3,606(*)	,298	,001	-4,42	-2,79
	BD2H	-16,687(*)	,738	,001	-18,79	-14,59
	NOBDM	4,867 (*)	,211	,001	4,26	5,47
	NOBDH	4,079(*)	,237	,001	3,40	4,76
BD2M	BD1H	1,363	,509	,063	-,04	2,77
	BD2H	-11,719(*)	,846	,001	-14,09	-9,35
	NOBDM	9,836(*)	,463	,001	8,49	11,18
	NOBDH	9,047(*)	,476	,001	7,67	10,43
BD1H	BD2H	-13,081(*)	,764	,001	-15,24	-10,92
	NOBDM	8,473(*)	,288	,001	7,64	9,30
	NOBDH	7,685(*)	,308	,001	6,80	8,57
BD2H	NOBDM	21,554(*)	,734	,001	19,36	23,75
	NOBDH	20,766(*)	,742	,001	18,55	22,98
NOBDM	NOBDH	-,789(*)	,224	,008	-1,44	-,14

Consumo total días en 6 meses						
BD1M	BD2M	-22,873(*)	1,661	,001	-27,47	-18,28
	BD1H	-11,385(*)	1,464	,001	-15,41	-7,36
	BD2H	-24,684(*)	2,264	,001	-31,06	-18,24
	NOBDM	6,334(*)	1,534	,001	1,90	10,77
	NOBDH	5,979(*)	1,776	,013	,82	11,14
BD2M	BD1H	11,488(*)	1,923	,001	6,19	16,78
	BD2H	-1,775	2,584	,959	-9,00	5,45
	NOBDM	29,207(*)	1,977	,001	23,51	34,91
	NOBDH	28,852(*)	2,170	,001	22,59	35,12
BD1H	BD2H	-13,263(*)	2,463	,001	-20,16	-6,36
	NOBDM	17,720(*)	1,815	,001	12,50	22,94
	NOBDH	17,364(*)	2,023	,001	11,53	23,20
BD2H	NOBDM	30,982(*)	2,505	,001	23,64	38,32
	NOBDH	30,627(*)	2,660	,001	22,86	38,39
NOBDM	NOBDH	-,356	2,075	1,000	-6,35	5,64
Años de consumo						
BD1M	BD2M	-,69667(*)	,21749	,020	-1,3249	-,0684
	BD1H	,21583	,19221	,872	-,3355	,7671
	BD2H	-,28417	,32799	,953	-1,2556	,6872
	NOBDM	,28200	,23387	,833	-,3938	,9578
	NOBDH	,93379(*)	,25042	,004	,2074	1,6602
BD2M	BD1H	,91250(*)	,23983	,003	,2217	1,6033
	BD2H	,41250	,35798	,857	-,6374	1,4624
	NOBDM	,97868(*)	,27435	,006	,1874	1,7699
	NOBDH	1,63046(*)	,28859	,001	,7966	2,4643
BD1H	BD2H	-,50000	,34321	,692	-1,5103	,5103
	NOBDM	,06618	,25478	1,000	-,6679	,8003
	NOBDH	,71796	,27005	,090	-,0625	1,4984
BD2H	NOBDM	,56618	,36817	,641	-,5109	1,6433
	NOBDH	1,21796(*)	,37889	,023	,1111	2,3248
NOBDM	NOBDH	,65178	,30113	,261	-,261	1,5212

* Nota. Las diferencias de medias tienen nivel de significancia a 0,05.

BD=Binge Drinking; SE = Error estándar; BD1M=Grupo uno de BD, mujeres; BD2M=Grupo dos de BD, mujeres; BD1H=Grupo uno de BD, hombres; BD2H=Grupo dos de BD, hombres; NOBDM=Grupo de no BD, mujeres; NOBDH=Grupo de no BD, hombres.

13,41 UBE por ocasión con una media de 45,73 episodios de BD en los últimos seis meses. En el caso de hombres BD, se obtuvieron dos grupos: el BD1H (n = 160), que consumió 12,04 UBE de media en cada ocasión y realizó BD durante 34,24 días durante los últimos seis meses, y el BD2H (n = 40), que consumió 25,13 UBE en cada ocasión, con una media de 47,5 episodios de BD en los últimos seis meses.

Los participantes que no cumplieron los criterios para ser considerados BD fueron clasificados en dos grupos en función del sexo. El grupo de mujeres -NOBDF- (n = 85) que consumió 3,57 UBE en una ocasión, con una frecuen-

cia de 16,52 días en los últimos seis meses, y el grupo de hombres -NOBDH- (n = 71), que consumió 4,36 UBE por ocasión unos 16,87 días durante el mismo periodo.

El análisis MANOVA realizado entre los cuatro grupos BD y los dos grupos NOBD (Tabla 2) mostró diferencias significativas en el número de UBE consumidas y en la frecuencia de consumo en los últimos seis meses.

Según la Tabla 2, los cuatro grupos BD consumieron cantidades significativamente más altas y con mayor frecuencia que los grupos NOBD. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos NOBD en ninguna de las dos variables.

Tabla 3. Rendimiento de las versiones del AUDIT en detectar Binge Drinking para la muestra íntegra y para los grupos de mujeres y hombres.

	Muestra íntegra				Mujer				Hombres			
	Punto de corte	Sensitividad	Especificidad	ROC (Intervalo de confianza 95%)	Punto de corte	Sensitividad	Especificidad	ROC (Intervalo de confianza 95%)	Punto de corte	Sensitividad	Especificidad	ROC (Intervalo de confianza 95%)
AUDIT	≥2	1,000	,397	,948 (.926-.969)	≥2	1,000	,388	,955 (.929-.981)	≥2	1,000	,408	,948 (.917-.979)
	≥3	,993	,571		≥3	,992	,612		≥3	,995	,521	
	≥4	,976	,724		≥4	,964	,753		≥4	,990	,690	
	≥5	,955	,833		≥5	,936	,871		≥5	,980	,789	
	≥6	,878	,897		≥6	,847	,929		≥6	,915	,859	
	≥7	,811	,904		≥7	,743	,929		≥7	,895	,873	
	≥8	,724	,942		≥8	,639	,976		≥8	,830	,901	
AUDIT-C	≥2	1,000	,545	,980 (.968-.993)	≥2	1,000	,576	,986 (.978-.995)	≥2	1,000	,507	,977 (.955-.999)
	≥3	,980	,833		≥3	,980	,824		≥3	,980	,845	
	≥4	,962	,923		≥4	,952	,929		≥4	,970	,915	
	≥5	,875	,974		≥5	,835	1,000		≥5	,925	,944	
	≥6	,724	,987		≥6	,631	1,000		≥6	,840	,972	
	≥7	,584	,994		≥7	,470	1,000		≥7	,725	,986	
AUDIT-CR	≥3	1,000	,718	,992 (.984-1)	≥3	1,000	,776	,995 (.991-.999)	≥3	1,000	,648	,992 (.976-1,000)
	≥4	,989	,910		≥4	,980	,918		≥4	1,000	,901	
	≥5	,958	,974		≥5	,940	1,000		≥5	,980	,944	
	≥6	,898	,994		≥6	,835	1,000		≥6	,975	,986	
	≥7	,733	,994		≥7	,618	1,000		≥7	,875	,986	
AR2i	≥1	1,000	,679	,997 (.995-1)	≥1	1,000	,765	1,000 (1,000-1,000)	≥1	1,000	,143	,998 (.996-1,000)
	≥2	1,000	,968		≥2	1,000	1,000		≥2	1,000	,577	
	≥3	,989	,968		≥3	,980	1,000		≥3	1,000	,930	
	≥4	,906	,994		≥4	,847	1,000		≥4	,980	,986	

Nota. ROC= Característica Operativa del Receptor.

Al comparar los cuatro grupos BD, se aprecia que los subgrupos que consumieron las cantidades más altas de UBE (BD2M y BD2H) también consumieron con mayor frecuencia que los otros dos subgrupos (BD1M y BD1H). Al considerar el sexo de ambos subgrupos, fueron los hombres los que consumieron mayores cantidades, en comparación con sus respectivos subgrupos de mujeres. No se hallaron diferencias en cuanto a la variable de frecuencia de consumo, con la excepción de ambos subgrupos de BD de menor intensidad, en los cuales los hombres realizaron BD con más frecuencia que las mujeres en los últimos seis meses.

Como muestra la Tabla 3, las puntuaciones del AUDIT y el AUDIT-C presentan valores óptimos en el área bajo la curva ROC; no obstante, son más bajos que los valores obtenidos en las versiones adaptadas.

La redefinición de los ítems 2 y 3 (AR2i) ofrece un área bajo la curva ROC mayor tanto para la muestra completa de BD como para cada uno de los sexos. Con un punto de corte de ≥ 3 se detectan el 98,9% de todos los BD (sensibilidad) y el 96,8% de los no-BD (especificidad). Con los puntos de corte de ≥ 3 para mujeres y de ≥ 4 para hombres, se quedan sin detectar solo el 2% de los BD de cada grupo.

Discusión

Estudios recientes (Cortés et al., 2016, 2017a, 2017b; Patrick et al., 2013; Read, Beattie, Chamberlain y Merrill, 2008) aluden a la heterogeneidad existente entre los jóvenes BD, ya que la propia definición de BD solo indica un mínimo a partir del cual identificar un BD, sin atender a diferentes niveles de gravedad. En la misma línea, este estudio identifica grupos de consumidores BD que, considerando tanto las cantidades consumidas (duplican el mínimo de la definición de BD) como la frecuencia de participación en los episodios (dos veces por semana), incrementan el riesgo de experimentar consecuencias negativas como resultado de dicho consumo de alcohol. Este hecho se agrava notablemente cuando el consumo se inicia a una edad muy temprana, como en el caso de la muestra de este estudio que se iniciaron en el consumo de alcohol entre los 13 y los 15 años. Según los datos de la última encuesta nacional (OEDA, 2018), la edad media de inicio se sitúa alrededor de los 14 años, considerada un momento crítico por incrementar de manera notoria la posible aparición de consecuencias negativas en periodos posteriores (Hingson, Zha y Weitzman, 2009; Jenkins et al., 2011; Pilatí, Caneto, Garimaldi, Del Valle y Pautassi, 2013). De ahí la mayor necesidad de plantear intervenciones ajustadas para paliar o prevenir estas consecuencias (Vargas-Martínez, Traperro-Bertran, Gil-García y Lima-Serrano, 2018).

Entre los grupos con mayor intensidad de BD, se observa un consumo mucho más acentuado en hombres que en mujeres, ya que ellos llegan a triplicar la cantidad de alcohol mientras que ellas lo duplican. Donde sí se aprecia una

similitud entre ambos sexos es en la frecuencia con la que realizan este consumo, confirmando parcialmente la equiparación en el patrón de consumo obtenida en las últimas investigaciones y encuestas epidemiológicas (Fernández, Dema y Fontanil, 2019; Kuntsche et al., 2011; OEDA, 2018; Simons-Morton et al., 2009).

Es importante resaltar que la elevada frecuencia de realización de esta conducta (más de siete veces al mes) implica un incremento notorio de la probabilidad de aparición de consecuencias biopsicosociales, fijada en algunos estudios a partir de dos o más veces al mes (Anderson, 1996; Livingston, 2013).

La evaluación del patrón de consumo apoya la necesidad de analizar los BD no como un grupo homogéneo, sino como diferentes grupos con niveles de riesgo claramente diferenciados. Este hecho señala una necesaria línea de investigación futura. A parte de concretar al máximo la operacionalización del BD, tal y como se está haciendo en los últimos años, es necesario definir subgrupos dentro de la categoría general, sin olvidar el género.

Un avance importante de cara a disminuir las consecuencias biopsicosociales sería disponer de instrumentos de cribado que permitan detectar el mayor número de jóvenes BD, no solo en contextos académicos, sino también en contextos sanitarios, como Atención Primaria y los gabinetes de salud de los campus universitarios. En estos entornos, sería de gran utilidad disponer de herramientas de detección precoz del BD por la afluencia de jóvenes que visitan estos servicios, y la posibilidad de derivación a recursos especializados en función de la problemática detectada.

Aunque se ha encontrado que el AUDIT-C clasifica a los estudiantes universitarios como BD/NOBD adecuadamente (Cortés et al., 2017b; DeMartini y Carey, 2012; García et al., 2016), el uso del AR2i reduce el número de falsos positivos, ofreciendo una combinación óptima de sensibilidad y especificidad. Este resultado coincide con el obtenido con estudiantes universitarios en el estudio de Cortés et al. (2017a).

En el presente estudio, con un punto de corte de 3 en el AR2i, se detectó aproximadamente el 99% de los estudiantes universitarios BD. Cuando se utilizó un punto de corte de 4 en hombres y de 3 en mujeres, la capacidad para clasificar BD (sensibilidad) disminuyó únicamente en un punto, pero la capacidad para identificar los NOBD (especificidad) correctamente aumentó notablemente, alcanzando el 100% en el caso de las mujeres. En todo momento superando además la fiabilidad de la escala original. Dicho resultado no resulta sorprendente, ya que se han utilizado los dos ítems más explicativos del patrón de consumo (Blank et al., 2015), aunque redactados para tener en cuenta las características de BD (Cortés et al., 2017a).

En resumen, los resultados proporcionados por la presente investigación confirman la utilidad de esta nueva

combinación de ítems para detectar con mayor rapidez y efectividad la población juvenil BD, relevante en recursos asistenciales como la Atención Primaria en los que el tiempo es un factor clave a tener en cuenta. Además, al mostrar su efectividad tanto en población adolescente como universitaria puede concluirse que se trata de un instrumento utilizable en la detección de BD independientemente de la edad y del género. Esto la convierte en una herramienta de *screening* adecuada para detectar BD en jóvenes, útil para objetivos clínicos y preventivos y, al mismo tiempo relevante en el campo de la investigación (Arnaud et al., 2016; Walton et al., 2015), ya que una clasificación más ajustada de los sujetos permitirá obtener mayor precisión en los resultados.

Una limitación a tener en cuenta es el uso de autoinformes para determinar el patrón de consumo. No obstante, en la población juvenil, los autoinformes se han considerado válidos y fiables porque aseguran la anonimato y la fiabilidad de los datos, contrariamente a lo que suele suceder con otros tipos de registros, tales como las encuestas enviadas a los hogares (Degenhardt et al., 2013; Knight, Sherritt, Harris, Gates y Chang, 2003).

Otra limitación radica en la generalización de los resultados obtenidos de este estudio, considerando que este consumo está muy presente en la población adulta. Es necesario ampliar la evaluación del AUDIT incluyendo a personas de edades entre 20 y 29 años, el rango con mayor prevalencia de BD en España (OEDA, 2017).

Este trabajo es parte de un estudio más amplio que intenta desarrollar instrumentos de cribado útiles para identificar a jóvenes BD con distintas intensidades de consumo. De manera específica, este trabajo ha mostrado la utilidad del AR2I en diferentes tipos de BD y en grupos de edades concretos.

En futuras investigaciones sería interesante replicar esta adaptación con muestras de otros países ajustando previamente la medida del BD a la UBE del país correspondiente. Esto permitiría disponer de un instrumento de cribado colectivo basado en una definición más rigurosa de BD, facilitando de este modo la comparabilidad de los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

Referencias

- Anderson, P. (1996). *Alcohol and primary health care*. WHO regional publications, European Series, N° 64. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe.
- Arnaud, N., Baldus, C., Elgán, T. H., De Paepe, N., Tønnesen, H., Csémy, L. y Thomasius, R. (2016). Effectiveness of a web-based screening and fully automated brief motivational intervention for adolescent substance use: a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18, e103. doi:10.2196/jmir.4643.
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C. y Robaina, K. (2017). *USAUDIT, the Alcohol Use Disorders Identification Test, adapted for use in the United States: A guide for primary care practitioners*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Recuperado de http://www.ct.gov/dmhas/lib/dmhas/publications/USAUDITGuide_2016.pdf.
- Barnett, N. P., Clerkin, E. M., Wood, M., Monti, P. M., Teyyaw, T. O. L., Corriveau, D. y Kahler, C.W. (2014). Description and predictors of positive and negative alcohol-related consequences in the first year of college. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 75, 103–114.
- Barry, A. E., Chaney, B. H., Stellefson, M. L. y Dodd, V. (2015). Evaluating the psychometric properties of the AUDIT-C among college students. *Journal of Substance Use*, 20, 1-5. doi:10.3109/14659891.2013.856479.
- Blank, M. L., Connor, J., Gray, A. y Tustin, K. (2015). Screening for hazardous alcohol use among university students using individual questions from the Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption. *Drug and Alcohol Review*, 34, 540-548. doi:10.1111/dar.12272.
- Bowring, A. L., Gouillou, M., Hellard, M. y Dietze, P. (2013). Comparing short versions of the AUDIT in a community-based survey of young people. *BMC Public Health*, 13, 1. doi:10.1186/1471-2458-13-301.
- Brewer, R. D. y Swahn, M. H. (2005). Binge drinking and violence. *JAMA*, 294, 616-618. doi:10.1001/jama.294.5.616.
- Chung, T., Colby, S. M., Barnett, N. P. y Monti, P. M. (2002). Alcohol use disorders identification test: factor structure in an adolescent emergency department sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 223-231. doi:10.1111/j.1530-0277.2002.tb02528.x.
- Clark, D. B., Gordon, A. J., Ettaro, L. R., Owens, J. M. y Moss, H. B. (2010). Screening and brief intervention for underage drinkers. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 380-391. doi:10.4065/mcp.2008.0638.
- Clark, D. B. y Moss, H.B. (2010). Providing alcohol-related screening and brief interventions to adolescents through health care systems: obstacles and solutions. *PLoS Medicine*, 7, e1000214. doi:10.1371/journal.pmed.1000214.
- Contel Guillamón, M., Gual Solé, A. y Colom Farran, J. (1999). Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. *Adicciones*, 11, 337-347. doi:10.20882/adicciones.613.
- Cortés, M. T., Giménez, J. A., Motos, P. y Sancerni, M. D. (2016). Different versions of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as screening instruments for underage binge drinking. *Drug and Alcohol Dependence*, 158, 52-59. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.10.033.

- Cortés, M. T., Giménez, J. A., Motos, P. y Sancerni, M. D. (2017a). Revision of AUDIT consumption items to improve the screening of youth Binge Drinking. *Frontiers in Psychology*, 8, 910. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.10.033.
- Cortés, M. T., Giménez, J. A., Motos, P., Sancerni, M. D. y Cadaveira, F. (2017b). The utility of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for the analysis of binge drinking in university students. *Psicothema*, 29, 2. doi:10.7334/psicothema2016.271.
- Cortés, M. T. y Motos, P. (2015). Cómo definir y medir el consumo intensivo de alcohol. En: M. T. Cortés (Ed.). *Guía Clínica. Consumo intensivo de alcohol en jóvenes* (pp. 25-46). Barcelona, España: Socidrogalcohol.
- Cortés, M. T., Motos, P. y Giménez, J. A. (2015). Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del consumo intensivo de alcohol: aspectos psicosociales. En: M. T. Cortés (Ed.). *Guía Clínica. Consumo intensivo de alcohol en jóvenes*. (pp. 95-120). Barcelona, España: Socidrogalcohol.
- Courtney, K. E. y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135, 142-156. doi:10.1037/a0014414.
- de Meneses-Gaya, C., Zuardi, A. W., Loureiro, S. R. y Crippa, J. A. S. (2009). Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): An updated systematic review of psychometric properties. *Psychology & Neurosciences*, 2, 83. doi:10.3922/j.psns.2009.1.12.
- Degenhardt, L., O'Loughlin, C., Swift, W., Romaniuk, J. C., Coffey, C., Hall, W. y Patton, G. (2013). The persistence of adolescent binge drinking into adulthood: findings from a 15-year prospective cohort study. *BMJ Open*, 3, 1-11. doi:10.1136/bmjopen-2013-003015.
- DeMartini, K. S. y Carey, K. B. (2012). Optimizing the use of the AUDIT for alcohol screening in college students. *Psychological Assessment*, 24, 954-963. doi:10.1037/a0028519.
- Díaz Martínez, L. R., Díaz Martínez, A., Hernández-Ávila, C. A., Fernández Varela, H., Solís Torres, C. y Narro Robles, J. (2009). El consumo riesgoso y dañino de alcohol y sus factores predictivos en adolescentes estudiantes del bachillerato. *Salud Mental*, 32, 447-458.
- ESPAD Group (2016). *ESPAD Report 2015: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*. Luxembourg, Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Fernández, M. A., Dema, S. y Fontanil, Y. (2019). The influence of gender roles in alcohol consumption: a qualitative study of adolescents and young adults in Asturias. *Adicciones*, 31, 260-273. doi:10.20882/adicciones.1003.
- García, C. M., Novalbos, R. J., Martínez, D. J. y O'Ferrall, G. C. (2016). Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test in university students: AUDIT and AUDIT-C. *Adicciones*, 28, 194-204. doi:10.20882/adicciones.775.
- Gmel, G., Heeb, J. L. y Rehm, J. (2001). Is frequency of drinking an indicator of problem drinking? A psychometric analysis of a modified version of the alcohol use disorders identification test in Switzerland. *Drug and Alcohol Dependence*, 64, 151-163. doi:10.1016/S0376-8716(01)00117-X.
- Hagman, B. T. (2016). Performance of the AUDIT in detecting DSM-5 alcohol use disorders in college students. *Substance Use and Misuse*, 51, 1521-1528. doi:10.1080/10826084.2016.1188949.
- Hanley, J. A. y McNeil, B. J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 148, 839-843. doi:10.1148/radiology.148.3.6878708.
- Hingson, R., Heeren, T., Zakocs, R., Winter, M. y Wechsler, H. (2003). Age of first intoxication, heavy drinking, driving after drinking and risk of unintentional injury among U.S. college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 64, 23-31.
- Hingson, R. W., Zha, W. y Weitzman, E. R. (2009). Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among US college students ages 18-24, 1998-2005. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 16, 12-20. doi:10.15288/jsads.2009.s16.12.
- Jenkins, M. B., Agrawal, A., Lynskey, M. T., Nelson, E. C., Madden, P. A., Bucholz, K. K. y Heath, A. C. (2011). Correlates of alcohol abuse/dependence in early-onset alcohol-using women. *American Journal on Addiction*, 20, 429-434. doi:10.1111/j.15210391.2011.00151.x.
- Kelly, T. M., Donovan, J. E., Chung, T., Bukstein, O. G. y Cornelius, J. R. (2009). Brief screens for detecting alcohol use disorder among 18-20 year old young adults in emergency departments: Comparing AUDIT-C, CRAFFT, RAPS4-QF, FAST, RUFT-Cut, and DSM-IV 2-Item Scale. *Addictive Behaviours*, 34, 668-674. doi:10.1016/j.addbeh.2009.03.038.
- Knight, J. R., Sherritt, L., Harris, S. K., Gates, E. C. y Chang, G. (2003). Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: a comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE, and CRAFFT. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 67-73. doi:10.1111/j.1530-0277.2003.tb02723.x.
- Kokotailo, P. K., Egan, J., Gangnon, R., Brown, D., Mundt, M. y Fleming, M. (2004). Validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test in college students. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 28, 914-920. doi:10.1097/01.ALC.0000128239.87611.F5.
- Kuntsche, E., Kuntsche, S., Knibbe, R., Simons-Morton, B., Farhat, T., Hublet, A., ... Demetrovics, Z. (2011). Cultural and gender convergence in adolescent drunkenness: evidence from 23 European and North American countries. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 165, 152-158. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.02.001.

- Livingston, M. (2013). To reduce alcohol related harm we need to look beyond pubs and night clubs. *Drug and Alcohol Review*, 32, 113-114. doi:10.1111/dar.12026.
- Mallett, K. A., Varvil-Weld, L., Turrissi, R. y Read, A. (2011). An examination of college students' willingness to experience consequences as a unique predictor of alcohol problems. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25, 41. doi:10.1037/a0021494.
- McCambridge, J. y Thomas, B. A. (2009). Short forms of the AUDIT in a Web-based study of young drinkers. *Drug and Alcohol Review*, 28, 18-24. doi:10.1111/j.1465-3362.2008.00010.x.
- McKetin, R., Chalmers, J., Sunderland, M. y Bright, D. A. (2014). Recreational drug use and binge drinking: stimulant but not cannabis intoxication is associated with excessive alcohol consumption. *Drug and Alcohol Review*, 33, 436-45. doi:10.1111/dar.12147.
- Mota, N., Álvarez-Gil, R., Corral, M., Holguín, S. R., Parada, M., Crego, A., ... Cadaveira, F. (2010). Risky alcohol use and heavy episodic drinking among Spanish University students: a two-year follow-up. *Gaceta Sanitaria*, 24, 372-377. doi:10.1016/j.gaceta.2010.02.013.
- Ministerio de Sanidad y Consumo [MSC] (2008). Prevención de los problemas derivados del alcohol. En: *Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Observatorio Español sobre Drogas y las Adicciones [OEDA] (2017). *Informe 2017: EDADES, Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Política Social.
- Observatorio Español sobre Drogas y las Adicciones [OEDA] (2018). *ESTUDES 2016-2017 Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (avance on-line)*. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Política Social. Recuperado de http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2016_2017_ESTUDES.pdf.
- Olthuis, J. V., Zamboanga, B. L., Martens, M. P. y Ham, L. S. (2011). Social influences, alcohol expectancies, and hazardous alcohol use among college athletes. *Journal of Clinical Sport Psychology*, 5, 24-43. doi:10.1123/jcsp.5.1.24.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez, S. y Cadaveira, F. (2011). Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking). *Adicciones*, 23, 53-63. doi:10.20882/adicciones.167.
- Patrick, M. E., Schulenberg, J. E., Martz, M. E., Maggs, J. L., O'Malley, P. M. y Johnston, L. D. (2013). Extreme binge drinking among 12th-grade students in the United States: prevalence and predictors. *JAMA Pediatrics*, 167, 1019-1025. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2392.
- Pilatti, A., Caneto, F., Garimaldi, J. A., Del Valle, B. y Pautassi, R. M. (2013). Contribution of time of drinking onset and family history of alcohol problems in alcohol and drug use behaviors in Argentinean college students. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 128-137. doi:10.1093/alcal/agt176.
- Read, J. P., Beattie, M., Chamberlain, R. y Merrill, J. E. (2008). Beyond the "binge" threshold: Heavy drinking patterns and their association with alcohol involvement indices in college students. *Addictive Behaviors*, 33, 225-234. doi:10.1016/j.addbeh.2007.09.001.
- Rodríguez-Martos, A., Gual Solé, A. y Llopis Llácer, J. J. (1999). The "standard drink unit" as a simplified recording system of alcohol consumption and its measurement in Spain. *Medicina Clínica*, 112, 446-450.
- Seguel, F., Santander, G. y Alexandre, O. (2013). Validez y confiabilidad del test de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol (AUDIT) en estudiantes de una universidad chilena. *Ciencia y Enfermería*, 19, 23-35. doi:10.4067/S0717-95532013000100003.
- Shield, K. D., Gmel, G., Patra, J. y Rehm, J. (2012). Global burden of injuries attributable to alcohol consumption in 2004: a novel way of calculating the burden of injuries attributable to alcohol consumption. *Population Health Metrics*, 10, 9. doi:10.1186/1478-7954-10-9.
- Simons-Morton, B. G., Farhat, T., Ter-Bogt, T. F., Hublet, A., Kuntsche, E., Gabhainn, S. N., ... Kokkevi, A. (2009). Gender specific trends in alcohol use: cross-cultural comparisons from 1998 to 2006 in 24 countries and regions. *International Journal of Public Health*, 54, 199-208. doi:10.1007/s00038-009-5411-y.
- Thomas, B. A. y McCambridge, J. (2008). Comparative psychometric study of a range of hazardous drinking measures administered online in a youth population. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 121-127. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.02.010.
- Unión Europea (2010). Special Eurobarometer 331: EU citizens' attitudes towards alcohol. Brussels, Belgium: European Union.
- Vargas-Martínez, A. M., Trapero-Bertran, M., Gil-García, E. y Lima-Serrano, M. (2018). Impact of the Binge Drinking (BD) in Adolescence. Are we doing it right? *Adicciones*, 30, 152-154. doi:10.20882/adicciones.1033.
- Walton, M. A., Chermack, S. T., Blow, F. C., Ehrlich, P. F., Barry, K. L., Booth, B. M. y Cunningham, R. M. (2015). Components of brief alcohol interventions for youth in the emergency department. *Substance Abuse*, 36, 339-349. doi:10.1080/08897077.2014.

Familiares afectados por el abuso de sustancias de otros parientes: características de una muestra brasileña

Family members affected by multiple substance misuse relatives

SILVIA PACHECO*, MARIA DE FÁTIMA RATO PADIN*,**, HELENA MIYACO TAKEYAMA SAKIYAMA*, MARTHA CANFIELD***, CASSANDRA BORGES BORTOLON*, QUIRINO CORDEIRO JR, SANDRO SENDIN MITSUHIRO*,**, RONALDO LARANJEIRA*,**.

* Departamento de Psiquiatría, Federal University São Paulo, Brasil.

** Instituto Nacional de políticas públicas de alcohol y otras sustancias, Brasil.

*** Sección de Psicología de la Salud, Departamento de Psicología, Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia, King's College Londres.

Resumen

Objetivo: Las características heterogéneas de familiares afectados (FA) de familiares con abuso de sustancias (FAS) han sido objeto de pocos estudios. Este estudio revisó la ocurrencia y los correlatos de FA con uno o más familiares con problemas de abuso de sustancias. **Materiales y Métodos:** Análisis secundario de un estudio transversal sobre las características de FA en Brasil (N = 3157). Valoramos los niveles de los FA de estrés, presión, afrontamiento y esperanza. Exploramos los factores asociados con los FA que tenían otros familiares con abuso de sustancias (otros-FAS) mediante regresiones logísticas ordinales. **Resultados:** El 61,6% de la muestra (1945/3157) informó de la ocurrencia de otros-FAS. De estos, el 47% (904/1945) informó que los otros-FAS eran familiares directos del FAS (cónyuge/pareja/hijos/hermanos). La probabilidad de ocurrencia de otros-FAS estaba relacionada con que el FAS fuese mujer, de bajo nivel socioeconómico (NSE), con una edad entre los 35-44 años, fuese la madre o esposa/novia/prometida del FAS, obtuviese una puntuación más alta en impacto familiar, síntomas psicológicos y físicos, evitamiento como mecanismo de afrontamiento, y que tuviese un FAS mayor. **Conclusión:** Información sobre las características de los FA es clave para entender cómo puede manifestarse la experiencia de daños asociados con el problema del familiar. Nuestros hallazgos aportan datos que pueden ser útiles para desarrollar intervenciones con el objetivo de reducir los daños sufridos por los FA.

Palabras clave: Familiares afectados; Familiar con abuso de sustancias; Características; Presiones.

Abstract

Purpose: The heterogenic characteristics of affected family members (AFMs) of substance misusing relative (SMR) remain understudied. This study examined the occurrence and correlates of AFMs having more than one relative with substance use problems. **Material and Methods:** A secondary analysis of a cross-sectional study on the characteristics of affected family members in Brazil was performed (N= 3157). Levels of AFM stress, strain, coping and hopefulness were assessed. Factors associated with AFMs having other substance misusing relatives (other-SMRs) were explored using univariate logistic regressions. **Results:** The occurrence of having other-SMR was reported by 61.6% of the sample (1945/3157). Of this, 47% (904/1945) reported that the other-SMR was a member of the SMR's immediate family (spouse/partner/children/siblings). The likelihood of having other-SMRs was related to the AFM being female, from a low socioeconomic background, between the age of 35-44 years older, being SMR's mother or wife/girlfriend/fiancée, scoring higher on family member impact, psychological and physical symptoms, withdrawal coping and to have an older SMR. **Conclusion:** Information about the characteristics of AFMs is key to understanding how the experience of harm associated with the relative's problem might manifest. Our findings offer information that could be used when developing interventions aimed at reducing the harm experienced by AFMs.

Keywords: Affected family members; Substance misusing relative; Characteristics; Strains.

Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Septiembre 2019.

Enviar correspondencia a:

Silvia Pacheco. Clínica Gressus. Alameda Canuri, 97 – Planalto Paulista. Sao Paulo 04061-030

E-mail: sleitepacheco@gmail.com

Introducción

Tener un familiar con abuso de sustancias (FAS) es un factor contribuyente principal en el peso de la enfermedad sobre los familiares (Mattoo, Nebhinani, Kumar, Basu y Kulhara, 2013; Orford et al., 2013; Richert, Johnson y Svensson, 2018). Altos niveles de ansiedad, estrés, y sentimientos de impotencia, culpabilidad y vergüenza (Orford, Velleman, Natera, Templeton y Copello, 2013; Bortolon et al., 2016; Bortolon et al., 2017) están entre los muchos efectos adversos que experimentan los familiares afectados (FA) de un FAS. También es común que los FA se desvinculen de sus amistades (Jackson, Usher y O'Brien, 2007), se sientan aislados y tengan dificultades para obtener apoyo social de calidad de su entorno social (Orford, Velleman, Copello, Templeton y Ibanga, 2010). Según el modelo de *estrés-presión-afrontamiento-apoyo* (SSCS) de daños sufridos por los familiares (Orford, Copello, Velleman y Templeton, 2010), los tipos de apoyo que los FA reciben y las estrategias de afrontamiento que adoptan ante el problemático abuso de sustancias de su familiar son los factores moderadores clave en la relación presión-estrés (Arcidiacono et al., 2010; Lee et al., 2011).

Mientras parece haber un daño común entre los FA que tienen a un familiar que abusa de las sustancias, los estudios también muestran que puede variar la manera en que se manifiesta el daño (Orford, 2017). A pesar de ello, sabemos muy poco sobre las características heterogéneas de los FA porque la mayoría de los estudios se han realizado con muestras de parejas e hijos de personas con problemas de abuso de sustancias o centrado principalmente sobre la familia como sistema (Orford et al., 2013). El objetivo de este manuscrito es aumentar la comprensión actual de las características de los FA al estudiar esos miembros de la familia que tienen más de un familiar con abuso de sustancias. Mientras que no todas las personas con abuso de sustancias vienen de familias con problemas de uso de sustancias, los estudios epidemiológicos muestran que los patrones de abuso de sustancias en la familia es un factor que influye en el abuso de sustancias (Mendoza y Vargas, 2017; Canavez, Alves y Canavez, 2017). Que sepamos, no hay investigaciones sobre cómo afrontan los familiares de FAS en un contexto cuando tienen, además, a otros-FAS en la familia. Por tanto, no hay información disponible sobre su prevalencia y las experiencias de estos FA. Dicha información es necesaria para ofrecer servicios centrados en la familia, comprender quienes son los FA, y ayudar a reducir el impacto sobre los miembros de la familia tanto a nivel individual como a nivel de colectivo familiar. Aumenta la evidencia que el apoyo directo de los FA asume un papel importante para promover la búsqueda de tratamiento y compromiso con el mismo por parte de los FAS (O'Farrell y Fals-Stewart, 2006; Roozen, de Waart y der Kroft, 2010) y mitigar el peso psicológico, físico y financiero sobre los FA (Copello, Templeton y Powell, 2010).

Nuestro estudio se basa sobre datos del estudio observacional más grande realizado sobre las experiencias de los FA (Orford, Padin, Canfield, Sakiyama, Laranjeira y Mitsuhira, 2017). Nuestro objetivo es dual: i) examinar la ocurrencia de que los miembros de familias brasileñas afectados por el abuso de sustancias de sus familiares también tengan a otros familiares con problemas de abuso de sustancias; y ii) describir las características sociodemográficas, de salud y de abuso de sustancias asociadas con los FA que tienen a otros familiares con problemas de abuso de sustancias.

Método

Realizamos un análisis secundario de datos recopilados de un estudio transversal sobre las características de FA en Brasil (Orford et al., 2017b). La muestra estaba compuesta de 3,157 participantes reclutados de las cinco regiones geográficas del país. Los lugares de reclutamiento fueron: comunidades terapéuticas, grupo de autoayuda Amor Exigente, grupos pastorales Sobriedade, narcóticos anónimos, alcohólicos anónimos, y clínicas residenciales/de rehabilitación. Los investigadores invitaron a participar a los participantes reclutados de clínicas residenciales y de rehabilitación durante las visitas de los FAS, mientras que los participantes reclutados de grupos de autoayuda fueron invitados a participar durante sus sesiones grupales. No hubo restricciones a la participación por motivo de sexo, edad o relación con el FAS. La participación en el estudio fue voluntaria y todos los participantes dieron su consentimiento informado. Entrevistadores formados administraron los cuestionarios. El Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidade Federal de São Paulo aprobó el estudio (CEP 1784/08).

Evaluación

Recopilamos datos sobre edad del participante, parentesco con el FAS, y número de personas que integran el mismo hogar. El nivel socioeconómico se estimó en base a la suma de las siguientes características (cada una con una puntuación de 0, 1, o 2): nivel de estudios, número de vehículos/baños y empleadas del hogar, con un total entre 0 y 8.

Los participantes informaron las características de los FAS, incluyendo sexo, edad y sustancia preferida. También se les pidió que indicasen si tenían otros familiares que abusaban de sustancias (otros-FAS) y si dicho otro familiar tenía problemas psiquiátricos. La definición de otros-FAS como familiar directo incluía cónyuge, pareja, hijos o hermanos del FAS.

Medimos las características psicológicas y físicas de los participantes con una versión brasileña adaptada (Sola et al., 2019) de una serie de medidas estándar para valorar

afrontamiento (COPE), esperanza (HOPE), estrés (FMI) y presión (SRT) de los familiares afectados por el abuso de sustancias de otro familiar (Orford, Templeton, Velleman y Copello, 2005) (material complementario para más información).

Análisis

Calculamos estadísticas descriptivas con frecuencias y porcentajes para datos categóricos y medias y desviaciones estándar para datos continuos. Examinamos la relación entre los variables y el hecho de tener a otros-fas con regresiones logísticas univariable. Informamos la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Tabla 1 presenta la distribución de las respuestas, según la ocurrencia de otros-FAS en la familia.

Resultados

Características de la muestra

Las características de la muestra se describen en detalle en Orford (2017). En resumen, la mayoría de los participantes tenía una edad de 45 años o más (68,4%), el 79,6% eran mujeres, el 68,6% eran de etnia caucásica, el 58% estaba casada o en una relación de pareja, y el 57,8% informó ser el principal sostén económico del hogar/la familia. Los padres de los FAS representaban el 57,9% de la muestra, seguido de cónyuges/parejas (13,6%) y hermanos (12%). Según los FA encuestados, las sustancias más comúnmente usadas por los FAS eran el cánnabis, la cocaína y el crack. El 18,5% informó que el alcohol era la sustancia de abuso preferida por el FAS.

Tabla 1. Características asociadas a los FA con otro familiar que abusa de las sustancias

	Tener a otro familiar que abusa de las sustancias		
	No (N = 1211)	Sí (N = 1945)	RM (IC 95%)
FA			
Mujer	897 (74,4%)	1616 (83,08%)	1,73 (1,45, 2,07)**
Edad			
25 años o menos	58 (4,8%)	77 (4,0%)	-
Entre 25-34 años	129 (10,7%)	203 (10,4%)	1,18 (0,79, 1,78)
Entre 35-44 años	169 (14,0%)	343 (17,7%)	1,53 (1,04, 2,25)*
45 años o más	848 (70,3%)	1314 (67,5%)	1,25 (0,88, 1,79)
NSE (rango 0-8, Media, SD)	2,96 (2,06)	2,77 (2,05)	0,93 (0,89, 0,97)*
Parentesco con el FAS			
Madre	529 (43,8%)	936 (48,1%)	1,20 (1,04, 1,38)*
Padre	221 (18,2%)	198 (10,2%)	0,51 (0,41, 0,62)*
Pareja femenina	124 (10,2%)	279 (14,3%)	1,20 (1,04, 1,38)*
Pareja masculina	6 (0,5%)	19 (1,0%)	1,98 (0,79, 4,98)
Hermano/a	142 (11,7%)	258 (13,3%)	1,15 (0,93, 1,43)
Hijo/a	33 (2,7%)	62 (3,2%)	1,18 (0,77, 1,81)
Características psicológicas (Media, SD)			
Esperanza	36,55 (5,34)	36,27 (5,47)	0,99 (0,98, 1,01)
Impacto familiar	33,00 (11,30)	33,83 (11,55)	1,02 (1,00, 1,01)*
Síntomas psicológicos	24,38 (6,28)	25,17 (6,48)	1,02 (1,01, 1,03)*
Implicación como estrategia de afrontamiento	30,15 (11,83)	29,96 (11,78)	1,00 (0,99, 1,01)
Tolerancia como estrategia de afrontamiento	14,49 (5,37)	14,80 (5,24)	1,01 (0,99, 1,02)
Evitamiento como estrategia de afrontamiento	12,36 (4,13)	12,71 (4,15)	1,02 (1,00, 1,04)*
Salud física (Media, SD)			
Síntomas físicos	22,09 (6,31)	22,09 (22,80)	1,02 (1,01, 1,03)*
FAS			
Mujer	66 (5,4%)	120 (6,2%)	1,42 (0,84, 1,56)
Edad (Media, SD)	31,02 (10,55)	32,42 (11,56)	1,01 (1,00, 1,02)*
Sustancia de abuso regular			
Cánnabis	850 (70,2%)	1309 (67,3%)	0,87 (0,75, 1,02)
Cocaína	171 (14,1%)	256 (13,2%)	0,92 (0,75, 1,13)
Crack	61 (5,0%)	45 (2,3%)	0,45 (0,30, 0,66)**
Otras sustancias ¹	27 (2,2%)	28 (1,4%)	0,64 (0,38, 1,09)
Alcohol como sustancia preferida	155 (13%)	430 (22,7%)	1,96 (1,60, 2,39)*

Tabla S1. Descripción de la versión brasileña adaptada de una serie de medidas estándar para valorar afrontamiento, esperanza, estrés y presión de los FA (Sola et al., 2019)

Cuestionario	Objetivo	No. de ítems	Ejemplo de ítem	Puntuaciones	Alfa de Cronbach
Cuestionario sobre afrontamiento (COPE)	Para valorar tres constructos relacionados con cómo los FA afrontaron el problema de abuso de sustancias de su familiar: estrategias de afrontamiento de implicación, tolerancia-inactividad, y evitamiento	17	¿Te sentaste con él para ayudarlo a resolver la situación económica? (implicación) ¿Te sentías demasiado asustado/a para hacer algo? (tolerancia-inactividad) ¿Ante pusiste los intereses de otros miembros de la familia? (evitamiento)	Se pidió a los participantes que informaran con qué frecuencia en los últimos 3 meses habían aplicado cada tipo de afrontamiento, en una escala Likert de 0 (nunca) a 3 (a menudo). Las puntuaciones se calcularon por separado para las tres subescalas.	0,76 para implicación, 0,75 para tolerancia-inactividad, y 0,62 para evitamiento
Escala de esperanza-desesperanza (HOPE)	Para valorar dos constructos relacionados con cómo los FA perciben en estos momentos el futuro del problema de abuso de sustancias de su familiar: propios sentimientos del FA y percepciones del FAS	9	Ahora empiezo a anticipar un futuro nuevo (sentimientos) Me preocupa que continúe abusando hasta el final (percepciones)	Se pidió a los participantes que informaran de su grado de acuerdo con cada frase con una escala Likert desde 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo). Calculamos la puntuación total.	0,79 para sentimientos y 0,69 para percepciones
Impacto familiar (FMI)	Para valorar dos constructos sobre cómo el FA percibe el impacto sobre la familia del abuso de sustancias de su pariente: comportamiento de preocupación y alteración activa	10	¿Te preocupa que tu familiar haya descuidado su imagen y cuidado personal? (preocupación) ¿Tu familiar tiene muchos cambios de humor? (alteración)	Se pidió a los participantes que informaran con qué frecuencia habían tenido cada pensamiento durante los últimos 3 meses en una escala Likert de 0 (nunca) a 3 (a menudo). Calculamos la puntuación total.	0,78 para preocupación y 0,86 para alteración activa
Test de puntuación de los síntomas (SRT)	Para valorar dos constructos diferentes: síntomas psicológicos y físicos	28	Sentir miedo o temor (síntomas psicológicos) Marearse o sentirse débil (síntomas físicos)	Se pidió a los participantes que informaran con qué frecuencia habían experimentado cada síntoma durante los últimos 3 meses en una escala Likert de 0 (nunca) a 2 (a menudo). Las puntuaciones se calcularon por separado para las dos subescalas.	0,91 para los síntomas psicológicos, y 0,86 para los síntomas físicos

Tabla 1 presenta la distribución de las respuestas, según la ocurrencia de otros-FAS en la familia. La ocurrencia de que los FA tuvieran a otros-FAS era alta (61,6%, 1945/3157). De estos, el 24% de los otros-FAS eran padres (467/1945), y el 22,5% eran hermanos (437/1945) de los FAS. También hubo un número elevado de parientes lejanos, incluyendo primos (24,6%), tíos (16,2%) y abuelos (9,2%) que abusaban de las sustancias. La ocurrencia de que los otros-FAS fuesen familiares directos del FAS (cónyuge/pareja/hijos/hermanos) era del 46,5% (904/1945). Casi una cuarta parte de la muestra de los FA con otros-FAS indicó que este otro familiar también tenía problemas psiquiátricos (19,5%, 379/1945).

Características asociadas con tener otro familiar que abusa de las sustancias

El análisis univariable (Tabla 1) mostró que, en comparación con esos FA que informaron la ausencia de otros-FAS, alcanzó significancia estadística que fuese más probable que los FA que informaron fuese mujer, con una edad entre los 35-44 años, tuviese un FAS mayor, fuese madre o esposa/novia/prometida del FAS, y obtuviese una puntuación más alta en impacto familiar, síntomas psicológicos y físicos, y evitamiento como mecanismo de afrontamiento.

También fue menos probable que el FA con otros-FAS informase de un nivel socioeconómico elevado y fuese el padre del FAS.

Discusión

Nuestros resultados muestran que una proporción elevada de FA tiene otros-FAS en la familia. De estos, aproximadamente 4 de 10 informaron que los otros-FAS eran familiares directos del FAS, en concreto padre o hermano. Era más probable que los FA mujeres (en concreto, madres y parejas) tuviesen otros-FAS que los FA hombres, y que los FA fuesen del rango de mediana edad (35 a 44 años). Aunque no hay estudios específicos sobre los FA que tienen otros-FAS, nuestros hallazgos son comparables con otros estudios que han informado de una alta prevalencia de mujeres cuidadoras –en particular madres– que asisten a tratamientos/grupos de apoyo por uso de sustancias (Bortolon et al., 2016; Sakiyama, Padin, Canfield, Laranjeira y Mitsuhira, 2015; Tamutiene y Laslett, 2017). Un bajo nivel socioeconómico estaba asociado con la probabilidad de que los FA tuviesen otros-FAS. Las implicaciones de este descubrimiento son importantes, dado que pocos estudios han señalado la necesidad de reconocer el nivel de difi-

cultad de los FA con el fin de comprender los efectos de la adicción a nivel familiar (Lee et al., 2011; Orford et al., 2001, 2005).

Era común que hubiera informes sobre problemas de salud mental en los otros-FAS. En cuanto a las características de los FAS, encontramos que era más probable que los participantes que indicaron el alcohol como sustancia preferida del familiar tuvieran otros-FAS, en comparación con adicciones a otras sustancias. No obstante, esto puede ser un sesgo de información porque el uso de alcohol puede estar sobreinformado respecto del uso de drogas ilícitas. Un mayor número de estudios reconoce el papel del consumo de alcohol en la familia como determinante del uso de alcohol entre otros miembros, en particular en niños (Casswell, You y Huckle, 2011; Hutchinson, Mattick, Braunstein, Maloney y Wilson, 2014; Velleman y Templeton, 2016). El consumo de alcohol es alto en Brasil (Caetano, Madrugá, Pinsky y Laranjeira, 2013). En un estudio sobre adolescentes brasileños, el 88% de los encuestados informó tener algún pariente que bebía alcohol con frecuencia. De estos, el 54% identificó a uno de los padres como el pariente, y el 31% indicó que su consumo de alcohol estaba afectado por el consumo de alcohol en la familia (Santos y Almeida, 2013). Nuestro estudio también halló una asociación positiva entre la edad del FAS y la probabilidad de que los FA tuviesen otros-FAS. Esto podría reflejar una relación entre exposición y abuso de sustancias en la cual el FAS puede ejercer un papel influyente sobre otros familiares.

Aumentaba la probabilidad de tener otros-FAS en la familia para aquellos FA con niveles más elevados de impacto familiar y síntomas psicológicos y físicos. Todos estos aspectos relacionados con la salud son coherentes con el ámbito de peso del modelo de *estrés-presión-afrontamiento-apoyo* (SSCS) (Orford et al., 2010). Aquellos miembros de la familia que reportaron niveles más altos de evitamiento como mecanismo de afrontamiento también tienen mayor tendencia a tener a otros-FAS en la familia. Una posible explicación para estas asociaciones podría ser que, dada la exposición elevada ante problemas de abuso de sustancias, los miembros de la familia con otros-FAS podrían haber aprendido a desvincularse del FAS y continuar con su vida, aunque con niveles altos de presión. Estudios anteriores han mostrado que algunos grupos de FA tienen mayor tendencia a adoptar determinadas estrategias de afrontamiento que otros (Church et al., 2018; Lee et al., 2011). Por ejemplo, las mujeres que son parejas de personas con abuso de sustancias mostraron alta tolerancia y estrategias de afrontamiento de implicación como patrón, mientras que los hombres que son parejas de consumidores de alcohol mostraron un mayor nivel de evitamiento como patrón (Orford, 2017). Nuestros hallazgos aportan información adicional sobre las presiones y los mecanismos de afrontamiento de un grupo concreto de FA, que podría ser

aplicable al diseño de intervenciones para afrontar el peso del problema en los familiares. En particular, recomendamos que las intervenciones incorporen contenidos relacionados con la medida en que la salud mental y física es afectada por la capacidad de afrontamiento del FA ante los problemas asociados con el uso de sustancias en la familia. Intervenciones centradas en estrategias de afrontamiento han sido prometedoras para reducir el estrés y la autoculpabilidad, y para mejorar la capacidad para comunicarse con su familiar (Copello et al. 2009; Kelly Fallah-Sohy, Cristello y Bergman, 2017). No obstante, es necesario identificar a los FA con familiares que han tenido problemas de abuso de sustancias porque pueden tener mayor riesgo de experimentar mayores niveles de presión. Nuestras conclusiones identifican la necesidad de dar apoyo a los FA que tienen otros-FAS que son mujeres, de un bajo nivel socioeconómico, y que tienen un FAS con problemas con el alcohol. Es necesario personalizar a estas características las intervenciones para mejorar la implementación de estrategias de afrontamiento positivas y el bienestar de los FA, tanto como su participación en el tratamiento del FA.

Fortalezas y limitaciones

Una limitación de este estudio es que los datos están restringidos a los participantes que autoinformaron de problemas de abuso de sustancias en otros familiares. El sesgo de respuesta, como hemos mencionado anteriormente, puede estar implicado al autoinformar de la sustancia de abuso preferida por el FAS. Además, ese análisis secundario está limitado por el diseño transversal del estudio original (Orford, 2017), que únicamente permite establecer asociaciones entre variables y no de causalidad. A pesar de estas limitaciones, el gran tamaño muestral del estudio permitió tener suficiente poder para examinar un grupo específico de FA.

Conclusión

Este estudio aporta evidencia que es común que los FA tengan más de un familiar que abuse de sustancias. Identificamos factores asociados con tener otros-FAS. Entender las características de los FA es clave para entender cómo puede manifestarse entre grupos la experiencia de daños asociados con el problema del familiar. Intervenciones dirigidas a los FA en Brasil son necesarios y urgentes (Orford, 2017; Sakiyama et al., 2015). Las características identificadas en este estudio aportan información aplicable al diseñar intervenciones para reducir el impacto negativo que experimentan los FA en Brasil.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés.

Agradecimientos

Este estudio recibió ayuda del Consejo Nacional para el Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq) [número de subvención 550023/2011-9] y la Fundación para la Investigación de Sao Paulo (FAPESP) [número de subvención 57714-7].

Referencias

- Arcidiacono, C., Velleman, R., Procentese, F., Berti, P., Albanesi, C., Sommantico, M. y Copello, A. (2010). Italian families living with relatives with alcohol or drugs problems. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 17, 659-680. doi:10.3109/09687630902824262.
- Bortolon, C. B., Signor, L., Moreira, T. D. C., Figueiró, L. R., Benchaya, M. C., Machado, C. A., ... Barros, H. M. T. (2016). Family functioning and health issues associated with codependency in families of drug users. *Ciencia & Saude Coletiva*, 21, 101-107. doi:10.1590/1413-81232015211.20662014.
- Bortolon, C.B., Moreira, T.C., Signor L., Guahyba B.L., Figueiró L.R., Ferigolo M. y Barros, H. M. T. (2017). Six-month outcomes of a randomized, motivational teleintervention for change in the codependent behavior of family members of drug users. *Substance Use & Misuse*, 52, 164-174. doi:10.1080/10826084.2016.1223134.
- Caetano, R., Madrugá, C., Pinsky, I. y Laranjeira, R. R. (2013). Drinking patterns and associated problems in Brazil. *Adicciones*, 25, 287-293.
- Casswell, S., You, R. Q. y Huckle, T. (2011). Alcohol's harm to others: reduced wellbeing and health status for those with heavy drinkers in their lives. *Addiction*, 106, 1087-1094. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03361.x.
- Canavez, M. F., Alves, A. R. y Canavez, L. S. (2017). Factores predisponentes para o uso precoce de drogas por adolescentes. *Cadernos Unifoa*, 5, 57-63.
- Church, S., Bhatia, U., Velleman, R., Velleman, G., Orford, J., Rane, A. y Nadkarni, A. (2018). Coping strategies and support structures of family members affected by their relative's drinking: a qualitative study from Goa, India. *Families, Systems, & Health*, 36, 216-224.
- Copello A., Templeton L. y Powell J. (2010). The impact of addiction on the family: Estimates of prevalence and costs. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 17, 63-74. doi: 10.3109/09687637.2010.514798.
- Copello, A., Templeton, L., Orford, J., Patel A, Moore L., MacLeop J. y Godfrey C. (2009). The relative efficacy of two levels of a primary care intervention for family members affected by the addiction problem of a close relative: A randomized trial. *Addiction*, 104, 49-58. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02417.x.
- Jackson, D., Usher, K. y O'Brien, L. (2007). Fractured families: parental perspectives of the effects of adolescent drug abuse on family life. *Contemporary Nurse*, 23, 321-330. doi:10.5172/conu.2006.23.2.321.
- Hutchinson, D., Mattick, R., Braunstein, D., Maloney, E. y Wilson, J. (2014). The impact of alcohol use disorders on family life: A review of the empirical literature. Sydney: University of New South Wales.
- Kelly, J. F., Fallah-Sohy, N., Cristello, J. y Bergman, B. (2017). Coping with the enduring unpredictability of opioid addiction: An investigation of a novel family focused peer-support organization. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 77, 193-200. doi:10.1016/j.jsat.2017.02.010.
- Lee, K. M. T., Manning, V., Teoh, H. C., Winslow, M., Lee, A., Subramaniam, M., ... Wong, K. E. (2011). Stress-coping morbidity among family members of addiction patients in Singapore. *Drug and Alcohol Review*, 30, 441-447. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00301.x.
- Mattoo, S. K., Nebhinani, N., Kumar, B. A., Basu, D. y Kulkhara, P. (2013). Family burden with substance dependence: a study from India. *The Indian Journal of Medical Research*, 137, 704.
- Mendoza Carmona, Y. L. y Vargas Peña, K. (2017). Factores psicosociales asociados al consumo y adicción a sustancias psicoactivas. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 20, 139-167.
- O'Farrell T. y Fals-Stewart W. (2006). Behavioural couples therapy for alcoholism and drug abuse. Guilford Press, New York.
- Orford, J., Natera, G., Velleman, R., Copello, A., Bowie, N., Bradbury, C., ... Tiburcio, M. (2001). Ways of coping and the health of relatives facing drug and alcohol problems in Mexico and England. *Addiction*, 96, 761-774. doi:10.1046/j.1360-0443.2001.96576111.x.
- Orford, J., Templeton, L., Velleman, R. y Copello, A. (2005). Family members of relatives with alcohol, drug and gambling problems: a set of standardized questionnaires for assessing stress, coping and strain. *Addiction*, 100, 1611-1624. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01178.x.
- Orford, J., Copello, A., Velleman, R. y Templeton, L. (2010). Family members affected by a close relative's addiction: The stress-strain-coping-support model. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 17, 36-43. doi:10.3109/09687637.2010.514801.
- Orford, J., Velleman, R., Copello, A., Templeton, L. y Ibang, A. (2010). The experiences of affected family members: A summary of two decades of qualitative research. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 17, 44-62. doi:10.3109/09687637.2010.514192.
- Orford, J., Velleman, R., Natera, G., Templeton, L. y Copello, A. (2013). Addiction in the family is a major but neglected contributor to the global burden of adult ill-health. *Social Science & Medicine*, 78, 70-77. doi:10.1016/j.socscimed.2012.11.036.
- Orford, J. (2017). How does the common core to the harm experienced by affected family members vary by rela-

- tionship, social and cultural factors? *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 24, 9-16. doi:10.1080/09687637.2016.1189876.
- Orford, J., Padin, M. D. F. R., Canfield, M., Sakiyama, H. M., Laranjeira, R. y Mitsuhiro, S. S. (2017b). The burden experienced by Brazilian family members affected by their relatives' alcohol or drug misuse. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 26, 157-165. doi:10.1080/09687637.2017.1393500.
- Richert, T., Johnson, B. y Svensson, B. (2018). Being a parent to an adult child with drug problems: Negative impacts on life situation, health, and emotions. *Journal of Family Issues*, 39, 2311-2335. doi:10.1177/0192513X17748695.
- Roozen, H. G., de Waart, R. y der Kroft, P. (2010). Community reinforcement and family training: an effective option to engage treatment-resistant substance-abusing individuals in treatment. *Addiction*, 105, 1729-1738. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03016.x.
- Sakiyama, H. M., Padin, M. D. F. R., Canfield, M., Laranjeira, R. y Mitsuhiro, S. S. (2015). Family members affected by a relative's substance misuse looking for social support: Who are they? *Drug and Alcohol Dependence*, 147, 276-279. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.030.
- Santos, V. C. y Almeida, O. D. S. (2013). Caracterização do consumo de álcool entre estudantes do ensino médio. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 36, 418.
- Sola, V., Sakiyama, H. M. T., Padin, M. F. R., Canfield, M., Bortolon, C., B., Laranjeira, R. y Mitsuhiro, S. (2019). Measuring stress, coping, strain and hopefulness of Brazilian family members of substance misusers: Factor structure of a set of measures. *Journal of Substance Use*, 24, 130-139. doi:10.1080/14659891.2018.1523963.
- Tamutiene, I. y Laslett, A. M. (2017). Associative stigma and other harms in a sample of families of heavy drinkers in Lithuania. *Journal of Substance Use*, 22, 425-433. doi:10.1080/14659891.2016.1232760.
- Velleman, R. y Templeton, L. J. (2016). Impact of parents' substance misuse on children: an update. *BJPsych Advances*, 22, 108-117. doi:10.1192/apt.bp.114.014449.

Uso de sustancias estimulantes y comportamiento de juego en adolescentes. Juego y uso de estimulantes

Stimulant substance use and gambling behaviour in adolescents. Gambling and stimulant use

ALESSANDRA BUJA*, CLAUDIA MORTALI**, LUISA MASTROBATTISTA**, ELISA DE BATTISTI*, ADELE MINUTILLO**, SIMONA PICHINI**, GIULIA GROTTA*, BRUNO GENETTI***, PAOLO VIAN***, ALESSANDRA ANDREOTTI***, VINCENZO BALDO*, ROBERTA PACIFICI**.

* Departamento de ciencias cardiológicas, torácicas, vasculares y salud pública. Universidad de Padua, Padua. Italia.

** Centro Nacional de Dependencia y Dopaje. Instituto Superior de Sanidad, Roma. Italia.

*** Centro Explora para investigación y análisis estadísticos, Vigodarzere (PD). Italia.

Resumen

El juego es un importante problema de salud pública ampliamente reconocido. A pesar del creciente uso de sustancias estimulantes entre los adolescentes, todavía son escasos los estudios centrados en verificar la existencia de una asociación entre el uso de estimulantes y los comportamientos relacionados con el juego en adolescentes. Por tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar la asociación entre los hábitos relacionados con el juego y el consumo de sustancias estimulantes como el café, las bebidas energizantes y las nuevas sustancias psicoactivas en una muestra de adolescentes italianos. En 2017 se realizó una encuesta en una muestra representativa de jóvenes italianos de 14 a 17 años, constituida por 15 833 estudiantes provenientes de 201 escuelas de educación secundaria. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre juego de riesgo/juego problemático (R1) y factores predictivos independientes: el modelo incluyó variables independientes (café, bebida energética y consumo de nuevas sustancias psicoactivas) y otras covariables demográficas, del entorno social y de conductas de riesgo. También se realizó un análisis de sensibilidad para examinar una segunda variable dependiente con respecto a cualquier experiencia de conductas relacionadas con el juego (R2). Los adolescentes clasificados como jugadores de riesgo o jugadores con problemas tenían una probabilidad significativamente mayor de consumir bebidas energizantes que los no jugadores o los jugadores sin riesgo. Se observó un patrón similar en el consumo de nuevas sustancias psicoactivas. No se evidenció ninguna asociación significativa con el consumo de café. El análisis de sensibilidad mostró que, en comparación con los no jugadores, el grupo de jugadores tenía mayores probabilidades de consumo frecuente de café, bebidas energéticas y/o nuevas sustancias psicoactivas. La evaluación del juego y el uso de sustancias estimulantes puede proporcionar información importante. Por consiguiente, podría ser necesario tomar medidas para reducir el uso de sustancias estimulantes como parte de los esfuerzos dirigidos a lidiar con los hábitos de juego poco saludables. *Palabras clave:* Juego; Adolescentes; Abuso de sustancias; Nuevas sustancias psicoactivas.

Abstract

Gambling is widely recognized as an important public health problem. Despite the rising use of stimulant substances among adolescents, there are still very few studies focusing on whether adolescents' use of stimulants is associated with their gambling behaviour. Therefore, the aim of this study was to investigate the association between gambling habits and consumption of stimulants such as coffee, energy drinks, and new psychoactive substances in a sample of Italian adolescents. A survey was conducted in 2017 with a representative sample of Italians between the ages of 14-17 years, comprising 15,833 students attending 201 secondary schools. Logistic regression analyses were run to assess the association between at-risk/problem gambling (O1) and independent predictors: the model included independent variables (coffee, energy drinks and new psychoactive substance consumption) and covariates (demographic variables, social environment variables and risk-taking behaviour variables). A sensitivity analysis was also conducted to examine a second dependent variable regarding any experience of gambling behaviour (O2). Adolescents who were at-risk gamblers or problem gamblers were significantly more likely to consume energy drinks than non-gamblers or not-at-risk gamblers. A similar pattern was seen for consumption of new psychoactive substances. No significant association emerged with coffee consumption. The sensitivity analysis showed that, compared with non gamblers, the group of gamblers had higher odds for frequent coffee consumption, as well as for consumption of energy drinks and/or new psychoactive substances. Screening for gambling and stimulant use may provide important information, as it may be necessary to take action to reduce stimulant substance use as part of efforts to deal with unhealthy gambling habits.

Key Words: Gambling; Adolescents; Substance abuse; New psychoactive substances.

Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Marzo 2020.

Enviar correspondencia a:

Alessandra Buja. Departamento de ciencias cardiológicas, torácicas y vasculares, Universidad de Padua. Via Loredan 18, 35127 Padoa (Italia). Tel. 049/8275387, Fax 049/8275392. E-mail: alessandra.buja@unipd.it

Es ampliamente conocido que el juego es un problema importante de salud pública asociado con costes personales y sociales, altas tasas de comorbilidad psiquiátrica, una mala salud física y altas tasas de suicidio (Nautiyal, Okuda, Hen y Blanco, 2017). Existe una asociación entre la exposición temprana al juego durante la adolescencia y problemas más severos en relación al juego más tarde en la vida (Burge, Pietrzark y Petry, 2006). Estudios de prevalencia a gran escala también han confirmado altas tasas de prevalencia de juego y juego problemático entre los jóvenes. Un estudio reciente halló un rango amplio (35,7-79,1%) de prevalencia de adolescentes que han jugado en el último año, mientras que se estima que entre 0,2-12,3% de los adolescentes a nivel mundial tienen juego problemático (Calado, Alexandre y Griffiths, 2017).

Encuestas y revisiones sobre la conducta de juego entre los adolescentes han hallado, de manera consistente, que los jugadores adolescentes tienen una toma de decisiones más impulsiva y rasgos de personalidad de búsqueda de sensaciones (Blinn-Pike, Worthy y Jonkman, 2010; Dowling et al., 2017; Nower, Derevensky y Gupta, 2004). También hay evidencia que sugiere que es más probable que los adolescentes con mayores niveles de ansiedad —como estado tanto como rasgo— se conviertan en jugadores patológicos (Flores, 2018). Las sustancias estimulantes aumentan los niveles de energía y de concentración, pero también pueden afectar los rasgos conductuales y aumentar el temor, la ansiedad, la irritabilidad y la inquietud (Ste-Marie, Gupta y Derevensky, 2006). Algunos estudios, aunque no todos, sobre adolescentes y jóvenes adultos encontraron, en general, que los refrescos con cafeína tienen una asociación positiva con la toma de riesgos, la impulsividad y la búsqueda de sensaciones (Arria et al., 2011; Grant y Chamberlain, 2018; Jones y Lejuez, 2005; Kponee, Siegel y Jernigal, 2014; Temple, Ziegler, Graczyk y Crandall, 2017). En particular, Temple et al. hallaron que la dosis de cafeína era una variable dependiente que afectaba la toma de decisiones y de riesgos. En cambio, en otros estudios pareció ser que la cafeína no alteró la inhibición conductual (medida con una tarea de semáforo (Tieges, Snel, Kok y Richard, 2009)) ni la toma de decisiones (Killgore, Grugle y Balkin, 2009). La publicidad de las bebidas energizantes que contienen cafeína además de otros estimulantes, como guaraná, ephedra, yohimbina, ginkgo, teofilina y L-carnitina (NFS-HSASMAC, 2014) las comercializa como fuentes de mejora de los niveles energéticos, el rendimiento deportivo y la concentración. El mercado y la popularidad de estos productos ha aumentado rápidamente entre los adolescentes: un estudio halló que el 31% de adolescentes entre 12-17 años informó consumir con regularidad bebidas energizantes (Al-Shaar, Vercammen, Lu, Richardson, Tamez y Mattei, 2017; Seifert, Schaechter, Hershorin y Lipshultz, 2011). Solo pocos estudios han informado que el consumo

de bebidas energizantes tuvo una asociación positiva con el juego, en varones adolescentes (Gori et al., 2015) además de en la adolescencia temprana (Gallimberti et al., 2016).

Unas nuevas sustancias psicoactivas (NSP) han tenido un rápido surgimiento en el mercado de los estimulantes en los últimos años (UNODC, 2013). Aunque la mayoría de las NSP son sustancias químicas sintéticas, muchas son de origen vegetal (Feng, Battulga, Han y Chung, 2017).

En décadas recientes, estas sustancias se han introducido en los mercados a través de diversos modos de distribución, incluyendo el Internet, «smart shops» que venden parafernalia para el consumo de drogas o traficantes callejeros como alternativas legales a sustancias ilícitas.

Supone un reto estimar la prevalencia de las NSP debido a las inconsistencias en su metodología y definición, por lo que es difícil comparar las estimaciones nacionales. Un estudio europeo reciente que recogió datos comparables sobre el uso de sustancias entre estudiantes de 15-16 años en 48 países europeos encontró que la media de experiencias con las NSP a lo largo de la vida fue del 4%, con la tasa en Italia de 6% (ESPAD, 2016). Se había demostrado anteriormente los efectos paralelos de la dopamina sobre el juego, y de los psicoestimulantes sobre diversos ámbitos (refuerzo de recompensa, «priming» motivacional, y procesamiento de información subjetivo, experiencial y cognitivo) (Zack y Poulos, 2009), pero hasta la fecha ningún estudio ha analizado la asociación entre el consumo de dichas drogas y el juego.

Por tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar el vínculo entre los hábitos de juego y el consumo de sustancias estimulantes, como café, bebidas energizantes y las nuevas sustancias psicoactivas en una muestra de adolescentes italianos.

Métodos

La población muestral fue extraída del proyecto «Gambling in Italy», una encuesta sobre el juego realizada con estudiantes en 2017 por el Instituto Superior de Sanidad. Para los fines de este estudio, presentamos abajo una descripción breve de la encuesta.

Muestra

La muestra se compuso de la población estudiantil italiana entre 14-17 años, teniendo en cuenta la distribución geográfica nacional de la población para interceptar áreas metropolitanas, urbanas y suburbanas. El método de muestreo siguió un modelo trifásico de PPT (Probabilidad Proporcional al Tamaño) donde las unidades de la primera fase se representaron por ciudades, las unidades de la segunda fase se representaron por escuelas, y las unidades de la tercera fase se representaron por clases. El diseño de muestreo incluyó la estratificación de las unidades primera, segunda y tercera; en cada estrato: las unidades de la primera fase (ciudad) se seleccionaron con probabilidades proporcionales al número de clases superiores de escuelas secundarias en el territorio

de las ciudades; las unidades de la segunda fase (escuela) se seleccionaron con probabilidades proporcionales al número de clases en las escuelas de la muestra; y las unidades de la tercera fase (clase) se seleccionaron en las mismas cantidades para cada escuela en el estrato al cual pertenecían. Todos los estudiantes que asistían a las clases incluidas en la muestra fueron incluidos. Este método de muestreo permitió mantener constantes la probabilidad de cada clase y cada estudiante en la población objetivo seleccionada.

La encuesta se administró mediante el método de la auto entrevista asistida por computadora (CASI) que permitió a los estudiantes completar el cuestionario en línea mediante una identificación de acceso anónima, única y no replicable. Los estudiantes accedieron al cuestionario a través del enlace facilitado por los técnicos en las aulas de informática de las escuelas.

Participaron en la encuesta 201 escuelas (187 públicas, 14 privadas) con 859 clases como muestra, sumando una población estudiantil de 18 042. Los estudiantes de las escuelas que acordaron participar en la encuesta completaron 17 610 encuestas. Se rechazaron seis cuestionarios porque los contestaron estudiantes no residentes en Italia (paso 1); se rechazaron 267 por estar incompletos (paso 2); se rechazaron otros 1504 porque los contestaron estudiantes fuera del grupo de edad abarcado por la encuesta (i.e., menores de 14 años o mayores de 17 años) (paso 3) y se rechazaron 231 porque contenían respuestas consideradas poco plausibles, i.e., se identificaron las respuestas no fiables o irrelevantes mediante un análisis del modelo de Rasch (paso 4). Por tanto, 15 602 cuestionarios (el 88,6% del total) fueron admitidos al estudio.

Variables

Usamos la escala SOGS-RA (Poulin, 2002; Winters, Stinchfield y Fulkerson, 1993) para examinar la conducta de juego de los encuestados. Esta herramienta validada contiene 12 ítems y puntuaciones entre 0 y 12. Mide varios aspectos, como pérdida de control sobre el juego, acciones para recuperar las pérdidas económicas, interferencia con la familia, los estudios y las relaciones sociales, sentimientos de culpabilidad respecto del dinero gastado y las consecuencias del juego. Para ser definidos como «jugadores», los encuestados tuvieron que informar haber participado en una actividad de juego al menos una vez en el último año. Por tanto, la escala SOGS-RA identifica tres tipos de jugadores: sin problema (puntuación SOGS-RA = 0-1); de riesgo (puntuación SOGS-RA = 2-3); y problemático (puntuación SOGS-RA = > 4). Los estudiantes que informaron no haber tenido experiencia alguna con el juego en el último año se definieron como «no jugadores».

Las variables independientes analizadas tuvieron en cuenta el consumo de bebidas energizantes (BE), nuevas sustancias psicoactivas (NSP) y café (C). Se clasificó cada variable según el uso autoinformado de los encuestados

en una de seis categorías: 1. «nunca»; 2. «rara vez, en ocasiones especiales»; 3. «algunos días entre semana (lunes a viernes)»; 4. «solo durante fines de semana»; 5. «algunos días entre semana (lunes a viernes) y durante fines de semana»; y 6. «todos los días de la semana».

Las variables demográficas consideradas fueron: edad, sexo, nacionalidad (italiana, país de la UE, otros países). En cuanto al entorno social de los encuestados, respondieron a preguntas sobre el nivel económico de su familia (por encima, igual, o por debajo del nivel de las familias de sus amistades); cantidad semanal de dinero para gastos (€0-20, €21-50, € > 50); perfil en redes sociales (sí, no); rendimiento académico (pobre, medio, bueno o muy bueno). El cuestionario también incluyó preguntas acerca de otros usos de sustancias relacionadas con el riesgo: tabaquismo (nunca haber fumado, ex-fumador, fumador ocasional, fumador a diario) e ingesta de alcohol como cerveza/vino/cócteles/licores (nunca, de vez en cuando pero menos de una vez el mes, con frecuencia entre cada mes y todos los días).

Análisis estadístico

El análisis no usó un enfoque de estadística complejo. Dado el gran tamaño muestral, adoptamos el método de Bernoulli de muestro aleatorio simple. Se hizo un análisis bivariable para cada una de las variables descritas arriba y estado de juego. Usamos una serie de tests de chi cuadrado de Pearson para destacar cualquier asociación entre juego y otras variables.

Hicimos análisis de regresión logística para valorar la asociación entre resultado (estado de juego Resultado 1 (R1) = no jugadores y jugadores sin riesgo versus jugadores de riesgo o jugadores problemáticos, como definimos anteriormente según las puntuaciones en el SOGS-RA) y predictores. El modelo contuvo variables independientes (café, bebidas energizantes y nuevas sustancias psicoactivas) en la regresión como variables ficticias para consumo (nunca; rara vez, en ocasiones especiales; demás modalidades) y las covariables (variables demográficas, del entorno social y de conductas de riesgo).

También realizamos un análisis de sensibilidad al valorar una segunda variable dependiente (estado de juego Resultado 2 (R2) = no jugadores versus jugadores sin riesgo, de riesgo o problemáticos, como definimos anteriormente según las puntuaciones en el SOGS-RA), e incluimos los mismos predictores independientes y las covariables en el modelo subsecuente.

Cuestiones éticas

El estudio se hizo conforme a la Declaración de Helsinki y la ley italiana n.º 196/2003 sobre la protección de datos personales. Los datos se recogieron de forma anónima y los análisis se realizaron sobre los datos agregados, sin la posibilidad de poder identificar a los individuos. Primero, el director de la escuela tuvo que dar su consentimiento

para que los estudiantes pudiesen participar. Después, los padres firmaron un formulario de consentimiento para que los menores pudieran participar en la encuesta.

Resultados

Analizamos 15 602 cuestionarios. Tabla 1 muestra las características de la muestra.

La prevalencia de los no jugadores fue 70,8% (IC 95% 69,8-71,8), mientras que el 22,7% (IC 95% 21,8-23,6) de los estudiantes reportaron ser jugadores sin riesgo, el 3,5% (IC 95% 3,1-3,9) fueron jugadores de riesgo, y el 3,0% (IC 95% 2,7-3,4) fueron jugadores problemáticos.

Tabla 2 muestra los resultados del análisis bivariable de las conductas de juego y las distintas covariables. Entre los jugadores de riesgo/problemáticos, el 86,9% eran varones, el 35,8% consumían bebidas energizantes con frecuencia (mientras que esto era el caso para solo el 14,8% de los no jugadores y los jugadores sin riesgo; valor $p < ,001$). También surgió una diferencia estadísticamente significativa de 1,5% de los no jugadores y los jugadores sin riesgo, comparado con el 8,5% de los jugadores de riesgo y jugadores problemáticos, que usaban con frecuencia las nuevas sustancias psicoactivas; valor $p < ,001$. Fue más baja la diferencia entre ambos grupos de jugadores en cuanto al consumo frecuente de café (56,6% vs 67,6%), pero todavía estadísticamente significativa (valor $p < ,001$).

Tabla 3 muestra los resultados del análisis de regresión logística para cada resultado. En comparación con los no jugadores o los jugadores sin riesgo (R1), era significativamente más probable que los jugadores de riesgo o problemáticos consumieran bebidas energizantes (rara vez: RM 1,28, IC 95 % 1,08-1,52; con frecuencia: RM 1,95, IC 95 % 1,62-2,34). Emergieron patrones similares entre los dos grupos para el consumo de las nuevas sustancias psicoactivas (rara vez: RM 1,37, IC 95 % 0,99-1,89; con frecuencia: RM: 2,96, IC 95 % 2,21-3,95). No hubo una asociación significativa para el consumo de café.

El análisis de sensibilidad mostró que, en comparación con el grupo de no jugadores, el grupo de jugadores (R2) también tuvo una asociación positiva con el consumo frecuente de café (RM 1,20, IC 95 % 1,09-1,33), además de con el consumo de bebidas energizantes rara vez y con frecuencia (RM 1,44, IC 95 % 1,32-1,58 y RM 1,75, IC 95 % 1,57-1,95) y consumo frecuente de las nuevas sustancias psicoactivas (RM 2,02, IC 95 % 1,58-2,60).

Discusión

Nuestro estudio muestra que los adolescentes con experiencia en el juego de riesgo y problemático tienen mayor probabilidad de ser consumidores de bebidas energizantes y de las nuevas sustancias psicoactivas, tras ajustar por factores sociodemográficos y el consumo de otras sustancias (tabaquismo y consumo de alcohol). El consumo frecuen-

Tabla 1. Características de la muestra de adolescentes.

	Total N = 15 602	
	N	%
Sexo		
Hombre	7662	49,1
Mujer	7940	50,9
Edad		
14 años	3690	23,7
15 años	3932	25,2
16 años	4008	25,7
17 años	3972	25,5
Nacionalidad		
Italiana	14 793	94,8
Países de la UE	217	1,4
Otros países	592	3,8
Nivel económico de la familia		
Desconocido	1359	8,7
Por encima de las familias de las amistades	1552	9,9
Igual que las familias de las amistades	11 502	73,7
Por debajo de las familias de las amistades	1189	7,6
Dinero semanal para gastos		
€ 0-20	11 788	75,6
€ 21-50	3003	19,2
> €50	811	5,2
Rendimiento académico		
Pobre	403	2,6
Medio	11 066	70,9
Bueno o muy bueno	4133	26,5
Perfil en «redes sociales»		
No	446	2,9
Sí	15 156	97,1
Tabaquismo		
Nunca haber fumado	8103	51,9
Ex-fumador	326	2,1
Fumador ocasional	5356	34,3
Fumador a diario	1817	11,6
Conducta de ingesta de alcohol		
Nunca	3999	25,6
De vez en cuando pero menos de una vez el mes	4523	29,0
Con frecuencia entre cada mes y todos los días	7080	45,4
Consumo de bebidas energizantes		
Nunca	7926	50,8
Rara vez	5155	33,0
Con frecuencia	2521	16,2
Consumo de las nuevas sustancias psicoactivas		
Nunca	14 952	95,8
Rara vez	339	2,2
Con frecuencia	311	2,0
Consumo de café		
Nunca	3586	23,0
Rara vez	3071	19,7
Con frecuencia	8945	57,3

Tabla 2. *Análisis bivariado.*

	No jugador/Jugador sin riesgo (N = 14 590)	Jugador de riesgo/Jugador problemático (N = 1012)	Valor p
Sexo			
Hombre	46,5% (6783)	86,9% (879)	< ,001
Mujer	53,5% (7807)	13,1% (133)	
Edad			
14 años	24,4% (3558)	13,0% (132)	< ,001
15 años	25,3% (3694)	23,5% (238)	
16 años	25,6% (3729)	27,6% (279)	
17 años	24,7% (3609)	35,9% (363)	
Nacionalidad			
Italiana	94,8% (13 829)	95,3% (964)	,755
Países de la UE	1,4% (203)	1,4% (14)	
Otros países	3,8% (558)	3,4% (34)	
Nivel económico de la familia			
Desconocido	8,7% (1267)	9,1% (92)	< ,001
Por encima de las familias de las amistades	9,6% (1403)	14,7% (149)	
Igual que las familias de las amistades	74,1% (10 816)	67,8% (686)	
Por debajo de las familias de las amistades	7,6% (1104)	8,4% (85)	
Dinero semanal para gastos			
€ 0-20	76,9% (11 224)	55,7% (564)	< ,001
€ 21-50	18,6% (2716)	28,4% (287)	
> €50	4,5% (650)	15,9% (161)	
Rendimiento académico			
Pobre	2,4% (348)	5,4% (55)	< ,001
Medio	70,5% (10 284)	77,3% (782)	
Bueno o muy bueno	27,1% (3958)	17,3% (175)	
Perfil en «redes sociales»			
No	2,9% (423)	2,3% (23)	,247
Sí	97,1% (14 167)	97,7% (989)	
Tabaquismo			
Nunca haber fumado	53,5% (7808)	29,2% (295)	< ,001
Ex-fumador	2,0% (287)	3,9% (39)	
Fumador ocasional	33,9% (4942)	40,9% (414)	
Fumador a diario	10,6% (1553)	26,1% (264)	
Conducta de ingesta de alcohol			
Nunca	26,9% (3924)	7,4% (75)	< ,001
De vez en cuando pero menos de una vez el mes	29,9% (4359)	16,2% (164)	
Con frecuencia entre cada mes y todos los días	43,2% (6307)	76,4% (773)	
Consumo de bebidas energizantes			
Nunca	52,5% (7655)	26,8% (271)	< ,001
Rara vez	32,7% (4776)	37,5% (379)	
Con frecuencia	14,8% (2159)	35,8% (362)	
Consumo de las nuevas sustancias psicoactivas			
Nunca	96,5% (14 079)	86,3% (873)	< ,001
Rara vez	2,0% (286)	5,2% (53)	
Con frecuencia	1,5% (225)	8,5% (86)	
Consumo de café			
Nunca	23,5% (3424)	16,0% (162)	< ,001
Rara vez	19,9% (2905)	16,4% (166)	
Con frecuencia	56,6% (8261)	67,6% (684)	

Tabla 3. *Análisis de regresión logística binaria.*

	OR*	IC 95%		Valor p
		Límite inferior	Límite superior	
R1 = jugador de riesgo/jugador problemático				
Bebidas energizantes				
Rara vez	1,28	1,08	1,52	,004
Con frecuencia	1,95	1,62	2,34	<,001
Nuevas sustancias psicoactivas				
Rara vez	1,37	,99	1,89	,057
Con frecuencia	2,96	2,21	3,95	<,001
Café				
Rara vez	1,10	,87	1,38	,446
Con frecuencia	1,03	,85	1,25	,734
R2 = cualquier conducta de juego				
Bebidas energizantes				
Rara vez	1,44	1,32	1,58	<,001
Con frecuencia	1,75	1,57	1,95	<,001
Nuevas sustancias psicoactivas				
Rara vez	1,14	,90	1,44	,274
Con frecuencia	2,02	1,58	2,60	<,001
Café				
Rara vez	1,09	,97	1,24	,157
Con frecuencia	1,20	1,09	1,33	<,001

Nota. OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confianza

*Los análisis de regresión se ajustaron por las variables: sexo, edad, nacionalidad, nivel económico de la familia, dinero semanal para gastos, rendimiento académico, tabaquismo y consumo de alcohol.

te de café también está asociado con cualquier experiencia de juego en adolescentes.

Nuestros datos muestran que casi una tercera parte de los adolescentes participa en el juego. A pesar de las restricciones legales respecto de edad, los menores y los adolescentes pueden fácilmente acceder a varias oportunidades de juego ilícito, y muchos lo hacen (Malgorzata Carran, 2013). Estos hallazgos merecen atención porque los estudios con poblaciones adultas han mostrado que los jugadores patológicos adultos muchas veces empezaron su actividad de juego a una edad relativamente temprana, y que cuanto antes se inicia en el juego, más probabilidad de que sean jugadores problemáticos (Burge et al., 2006).

También encontramos una asociación entre el consumo de café y cualquier experiencia de juego en adolescentes. De manera similar, un estudio con estudiantes universitarios (Temple et al., 2017) señaló una relación especialmente fuerte entre la ingesta de cafeína, edad más joven de las primeras experiencias de juego y ciertos tipos de impulsividad entre los jugadores. En otro estudio con jóvenes adultos, hubo una correlación positiva significativa entre la ingesta diaria media de cafeína y las puntuaciones en un cuestionario sobre la toma de riesgos (Ste-Marie, Gupta y Derevensky, 2006).

También hallamos una asociación entre el consumo de bebidas energizantes y conductas de juego de riesgo y problemáticas en la adolescencia. Las bebidas energizantes contienen entre 75-158 mg de cafeína por lata, y estas bebidas tienen efectos estimulantes en el sistema nervioso central (SNC). La motivación por tomarlas es la expectativa de que mejoran el rendimiento físico y mental del consumidor. De hecho, mediante el antagonismo de la adenosina A1 y los receptores A2A, la cafeína combate los efectos inhibitorios de la adenosina en la dopamina, y así aumenta la psicoactividad de los sistemas dopaminérgicos D1 y D2, con efectos en el estado de ánimo, la función ejecutiva, la atribución de saliencia, la cognición y la regulación conductual (Ishak, Ugochukwu, Bagot, Khalili y Zaky, 2012). Parece ser que las conductas de toma de riesgos se manifiestan en la adolescencia debido a la mayor búsqueda de sensaciones relacionada con los cambios en la actividad dopaminérgica entre la niñez y la adolescencia (Arenas et al., 2016). Ya se mostró anteriormente el papel paralelo y dominante de la dopamina en relación a la fisiopatología del juego, y se describió como psicoestimulante-mimético (Zack y Poulos, 2009). Una revisión reciente del consumo de bebidas energizantes aportó evidencia de que los consumidores eran tomadores de alto riesgo y más propensos a exhibir conductas de un estilo de vida caracterizadas por la desinhibición y la falta de moderación, incluyendo tabaquismo, consumo de alcohol y cafeína, además de juego (Verster et al., 2018).

Por último, nuestro estudio muestra que hay una asociación entre el juego de riesgo y problemático en la adolescencia y el consumo de las nuevas sustancias psicoactivas. Hasta la fecha, pocos estudios se han hecho sobre el uso de las nuevas sustancias psicoactivas por los adolescentes. Un estudio con estudiantes universitarios mostró que los que habían usado algún tipo de sustancia estimulante en los últimos 3 meses tenían probabilidades un 74% más altas de haber tenido conductas de juego problemático en los últimos 6 meses (Geisner et al., 2016). Otro estudio con estudiantes de secundaria entre 12-19 años en los EE. UU. también encontró una asociación entre el uso de sustancias estimulantes y probabilidades más altas de mayor frecuencia de juego y juego problemático, en ambos sexos. El modelo psicoestimulante-mimético predice que las drogas estimulantes hacen de «priming» cruzado con la motivación para jugar (Zack y Poulos, 2009). De manera coherente, Zack (2004) et al. aportaron evidencia experimental de una activación neuroquímica similar a la inducida por las drogas psicoestimulantes como una característica importante de la adicción al juego. Varios informes sugieren que el juego puede inducir efectos muy parecidos a los de una droga psicoestimulante, y que los perfiles de un episodio de juego y el uso de drogas psicoestimulantes también son parecidos: ambos conllevan una conducta marcada de perseveración (Dickerson, Hinchey y Fabre, 1987). Dicha evidencia implica que las drogas psicoestimulantes y la participación en el juego provocan muchos de los mismos efectos.

Si es así, la dosis de una droga psicoestimulante puede hacer de «priming» de la motivación para jugar, de la misma manera que una «dosis» de juego (Zack y Poulos, 2004). Los estudios de neuroimagen también indican que la expectativa de recibir dinero induce unos patrones selectivos de activación en las vías dopamínicas cerebrales (Knutson, Fong, Adams, Varner y Hommer, 2001). Estas vías también tienen una importante implicación en los efectos de refuerzo de las drogas psicoestimulantes (Mackey & van der Kooy, 1985; Spyraiki, Fibiger y Phillips, 1982; Yokel y Wise, 1978). Otro asunto a tener en cuenta es los rasgos de personalidad: sentimientos de alienación, ansiedad, baja autoestima y actitudes hacia la desviación, independencia e impulsividad podrían aumentar el riesgo tanto de juego problemático como del uso de drogas estimulantes (Brezing, Derevensky y Potenza, 2010; Jessor, 1987; Romer, 2003; Secades-Villa, García-Rodríguez, Jin, Wang y Blanco, 2015).

Este estudio tiene varias limitaciones, principalmente en relación al hecho de que obtuvimos nuestros datos de una muestra de adolescentes escolarizados. Esto implica que cualquier alumno que abandonó la escuela con 16 años (al finalizar los estudios obligatorios en Italia) quedaron excluidos, por lo que nuestra muestra solo es representativa de estudiantes italianos. Una segunda limitación inherente a nuestros hallazgos es que se basan en autoinformes y las respuestas de los encuestados pueden estar sesgadas al reportar sus conductas de toma de riesgos por encima o por debajo de la realidad. Garantizamos la anonimidad y la confidencialidad de los encuestados con el fin de mitigar este posible sesgo. Tercero, el diseño transversal de este estudio limitó nuestra capacidad para hacer inferencias causales, en particular respecto de la direccionalidad de la asociación entre el uso de sustancias estimulantes y el juego, que puede ser bidireccional.

Conclusión

El consumo entre adolescentes de sustancias estimulantes —como las nuevas sustancias psicoactivas y las bebidas energizantes— está asociado con juego de riesgo/problemático. Es sabido que la adolescencia coincide con un impulso natural de buscar sensaciones y tomar riesgos, y el juego y/o el uso de estimulantes puede exacerbar esta tendencia natural con implicaciones psicológicas, sociales y económicas potencialmente negativas. Dada la asociación significativa identificada entre el uso de sustancias estimulantes y actividades de juego entre adolescentes, sería importante organizar esquemas educativos que mejoren la concienciación de las personas acerca de los solapamientos entre muchos tipos de conductas de riesgo.

Asesores en salud mental, trabajadores sociales y psicólogos que trabajan con estudiantes de secundaria y otros adolescentes necesitan tener en cuenta las asociaciones significativas entre las conductas de riesgo. Cribar a los adolescentes tanto para actividad de juego como para el uso de estimulan-

tes puede aportar información útil sobre las acciones a implementar para reducir el consumo de sustancias estimulantes entre jóvenes, también como parte de los esfuerzos para prevenir y gestionar problemas relacionados con el juego.

Reconocimientos

No aplicable.

Conflicto de interés

Los autores no tienen relación alguna financiera ni de otro tipo relevante a divulgar en relación a este manuscrito.

Referencias

- Al-Shaar, L., Vercammen, K., Lu, C., Richardson, S., Tamez, M. y Mattei, J. (2017). Health Effects and public health concerns of energy drink consumption in the United States: a mini-review. *Frontiers in Public Health*, 31, 5-225. doi:10.3389/fpubh.2017.00225.
- Arenas, M. C., Aguilar, M. A., Montagud-Romero, S., Mateos-García A., Navarro-Francés C. I., Miñarro, J. y Rodríguez-Arias, M. (2016). Influence of the novelty-seeking endophenotype on the rewarding effects of psychostimulant drugs in animal models. *Current Neuropharmacology*, 14, 87-100.
- Arria, A. M., Caldeira, K. M., Kasperski, S. J., Vincent, K. B., Griffiths, R. R. y O'Grady, K. E. (2011). Energy drink consumption and increased risk for alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 365-375. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01352.x.
- Blinn-Pike, L., Worthy, S. L. y Jonkman, J. N. (2010). Adolescent gambling: A review of an emerging field of research. *The Journal of Adolescent Health*, 47, 223-236. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.05.003.
- Brezing, C., Derevensky, J. L. y Potenza, M. N. (2010). Non-substance-addictive behaviors in youth: pathological gambling and problematic Internet use. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 19, 625-641. doi:10.1016/j.chc.2010.03.012.
- Burge, A. N., Pietrzak, R. H. y Petry, N. M. (2006). Pre/Early adolescent onset of gambling and psychosocial problems in treatment-seeking pathological gamblers. *Journal of Gambling Studies*, 22, 263-274.
- Calado, F., Alexandre, J. y Griffiths, M. D. (2017). Prevalence of adolescent problem gambling: A systematic review of recent research. *Journal of Gambling Studies*, 33, 397-424. doi:10.1007/s10899-016-9627-5.
- Dickerson, M., Hinchey, J. y Fabre, J. (1987). Chasing, arousal and sensation seeking in off-course gamblers. *British Journal of Addiction*, 82, 673-680.
- Dowling, N.A., Merkouris, S. S., Greenwood, C. J., Oldenhof, E., Toumbourou, J. W. y Youssef, G. J. (2017). Early risk and protective factors for problem gambling: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clinical Psychology Review*, 51, 109-124. doi:10.1016/j.cpr.2016.10.008.
- Feng, L. Y., Battulga, A., Han, E. y Chung H. (2017). New psychoactive substances of natural origin: a brief re-

- view. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25, 461-471. doi:10.1016/j.jfda.2017.04.001.
- Floros, G. D. (2018). Gambling disorder in adolescents: prevalence, new developments, and treatment challenges. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 2, 43-51. doi:10.2147/AHMT.S135423.
- Gallimberti, L., Buja, A., Chindamo, S., Terraneo, A., Marini, E., Gomez Perez, L. J. y Baldo, V. (2016). Experience with gambling in late childhood and early adolescence: implications for substance experimentation behavior. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 37, 148-156. doi:10.1097/DBP.0000000000000252.
- Geisner, I. M., Huh, D., Cronce, J. M., Lostutter, T. W., Kilmer, J. y Larimer, M. E. (2016). Exploring the relationship between stimulant use and gambling in college students. *Journal of Gambling Studies*, 32, 1001-1016. doi:10.1007/s10899-015-9586-2.
- Gori, M., Potente, R., Pitino, A., Scalese, M., Bastiani, L. y Molinaro, S. (2015). Relationship between gambling severity and attitudes in adolescents: findings from a population-based study. *Journal of Gambling Studies*, 31, 717-740. doi:10.1007/s10899-014-9481-2.
- Grant, J. E. y Chamberlain, S. R. (2018). Caffeine's influence on gambling behavior and other types of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 76, 156-160. doi:10.1016/j.addbeh.2017.08.007.
- Ishak, W. W., Ugochukwu, C., Bagot, K., Khalili, D. y Zaky, C. (2012). Energy drinks: psychological effects and impact on well-being and quality of life-a literature review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 9, 25-34.
- Jessor R. (1987). Problem-behavior theory, psychosocial development, and adolescent problem drinking. *British Journal of Addiction*, 82, 331-342. doi:10.1111/j.1360-0443.1987.tb01490.x.
- Jones, H. A. y Lejuez, C. W. (2005). Personality correlates of caffeine dependence: the role of sensation seeking, impulsivity, and risk taking. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 13, 259-266.
- Killgore, W. D., Grugle, N. L. y Balkin, T. J. (2009) Gambling when sleep deprived: don't bet on stimulants. *Chronobiology International*, 29, 43-54. doi:10.3109/07420528.2011.635230.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L. y Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12, 3683-3687.
- Kponee, K. Z., Siegel, M. y Jernigan, D. H. (2014). The use of caffeinated alcoholic beverages among underage drinkers: results of a national survey. *Addictive Behaviors*, 39, 253-258.
- Mackey, W. B. y van der Kooy, D. (1985). Neuroleptics block the positive reinforcing effects of amphetamine but not of morphine as measured by place conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22, 101-105.
- Malgorzata Carran, M. (2013). Minors and Gambling Regulation. *European Journal of Risk Regulation*, 4, 509-520. doi:10.1017/S1867299X00003135.
- Nautiyal, K. M., Okuda, M., Hen, R. y Blanco, C. (2017). Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1394, 106-127. doi:10.1111/nyas.13356.
- Nower, L., Derevensky, J. L. y Gupta, R. (2004). The relationship of impulsivity, sensation seeking, coping, and substance use in youth gamblers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 18, 49-55.
- Poulin, C. (2002). An assessment of the validity and reliability of the SOGS-RA. *Journal of Gambling Studies*, 18, 67-93.
- Romer, D. (2003). *Reducing adolescent risk: toward an integrated approach*. Sage Publications; Thousand Oaks, CA. Recuperado de <https://sk.sagepub.com/books/reducing-adolescent-risk>. doi:10.4135/9781452233611.
- Secades-Villa, R., Garcia-Rodríguez, O., Jin, C. J., Wang, S. y Blanco, C. (2015). Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. *International Journal of Drug Policy*, 26, 135-142. doi:10.1016/j.drugpo.2014.07.011.
- Seifert, S. M., Schaechter, J. L., Hershorin, E. R. y Lipschultz, S. E. (2011). Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*, 127, 511-528. doi:10.1542/peds.2009-3592.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C. y Phillips, A. G. (1982). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Research*, 253, 185-193.
- Ste-Marie, C., Gupta, R. y Derevensky, J. L. (2006). Anxiety and social stress related to adolescent gambling behavior and substance use. *Journal of Child & Adolescent Substance Abuse*, 15, 55-74.
- Temple, J. L., Ziegler, A. M., Graczyk, A. M. y Crandall, A. (2017). Effects of acute and chronic caffeine on risk-taking behavior in children and adolescents. *Journal of Psychopharmacology*, 31, 561-568. doi:10.1177/0269881117691568.
- The ESPAD Group. (2016). *ESPAD Report 2015. Results from the European School Survey Project on alcohol and other drugs*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Tieges, Z., Snel, J., Kok, A. y Richard, R. K. (2009). Caffeine does not modulate inhibitory control. *Brain Cognition*, 69, 316-327. doi:10.1016/j.bandc.2008.08.001.
- UNODC. (2013). *The challenge of new psychoactive substances. A Report from the Global SMART Programme*. UNODC, Vienna.
- Verster, J. C., Benson, S., Johnson, S. J., Alford, C., Godefroy, S. B. y Scholey, A. (2018). Alcohol mixed with energy drink (AMED): a critical review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 33, 2650. doi:10.1002/hup.2650.
- Winters, K. C., Stinchfield, R. D. y Fulkerson, J. (1993). Toward the development of an adolescent gambling problem severity scale. *Journal of Gambling Studies*, 9, 63-84.
- Yokel, R. A. y Wise, R. A. (1978) Amphetamine-type reinforcement by dopaminergic agonists in the rat. *Psychopharmacology*, 58, 289-296.
- Zack, M. y Poulos, C. X. (2004). Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology*, 29, 195-207.
- Zack, M. y Poulos, C. X. (2009). Parallel roles for dopamine in pathological gambling and psychostimulant addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 2, 11-25.

Diagnóstico dual en médicos residentes: una revisión sistemática

Dual diagnosis among medical residents: a systematic review

SEBASTIÁN VARGAS-CÁCERES*, MARÍA FERNANDA MANTILLA*, GERMÁN ORTEGA*,
EUGENI BRUGUERA*, **, ***, MIQUEL CASAS*, **, ***, JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA*, ***,
MARÍA DOLORES BRAQUEHAIS**.

* Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

** Programa de Atención Integral al Profesional de la Salud Enfermo, Clínica Galatea, Barcelona, España.

*** Grup de Recerca en Psiquiatria, Salut Mental i Addiccions, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Grupo G-27 del CIBERSAM, Barcelona, España.

Resumen

El período de preparación como médico residente (en español, MIR) suele asociarse a una elevada sobrecarga emocional tanto por las nuevas exigencias profesionales como por otros factores psicosociales. El objetivo de este estudio es conocer las características del diagnóstico dual en los MIRs. Se llevó a cabo una revisión sistemática de las bases de datos MEDLINE (PubMed), Web of Science y Google Scholar, seleccionando artículos publicados en inglés y español entre 1984 y 2017. Se obtuvieron 2.415 artículos: se excluyeron 2.276 por título, 105 por el contenido del resumen y 17 por el contenido del artículo. En la revisión final se incluyeron 17 artículos. La prevalencia de clínica depresiva varía del 10,2% al 70%, de ansiedad entre 13,2% y 33,9%, de ideación suicida entre 6,7% y 25% mientras que el consumo de riesgo de alcohol se encuentra aproximadamente en torno al 20%, entre 2% y 13,4% se auto-prescriben medicamentos psicótropos y del 2,7% al 14% consumen otras sustancias. La mayoría de los estudios analizados adolecen de limitaciones metodológicas importantes lo que dificulta una adecuada comprensión del fenómeno. Las variaciones en las cifras de prevalencia tienen que ver con la disparidad de escalas y de criterios diagnósticos empleados, entre otros factores. Aún así, los estudios muestran que el consumo de alcohol y/u otras sustancias se correlacionan positivamente con el malestar emocional en los MIRs. Se hace necesario mejorar el conocimiento del diagnóstico dual en este grupo profesional para que se puedan prevenir y tratar sus consecuencias de manera más eficaz.

Palabras clave: Médico residente; Trastorno por uso de sustancias; Trastornos mentales; Diagnóstico dual; Auto-tratamiento.

Abstract

The post-graduate period as a resident doctor (MIR, in Spanish) is usually associated with high emotional distress due to new professional demands and to other psychosocial factors. The objective of this study is to determine the characteristics of dual diagnosis among MIRs. A systematic review was carried out in MEDLINE (PubMed), Web of Science and Google Scholar databases, selecting articles published in English and Spanish between 1984 and 2017. A total of 2,415 articles were obtained: 2,276 were excluded by their title, 105 by the abstract and 17 after a complete review of the article; 17 papers were finally included. The prevalence of depressive symptoms among MIRs ranges from 10.2% to 70%, while the prevalence of anxious symptoms varies from 13.2% to 33.9%, from 6.7% to 25% reported suicidal ideation, 20% hazardous drinking, 2%-13.4% self-prescribed psychotropics, and 2.7%-14% used other drugs. Most studies present important methodological limitations, thus complicating adequate understanding of the phenomenon. High variations in prevalence data are related to differences in the psychometric scales and to disparity in diagnosis criteria, among other limitations. However, most studies report that alcohol and drug use is correlated with severe distress among MIRs. More research is needed to ascertain the nature of dual diagnosis in this professional group in order to effectively prevent and treat its serious consequences.

Keywords: Resident doctor; Substance use disorders; Mental disorders; Dual diagnosis; Self-treatment.

Recibido: Noviembre 2018; Aceptado: Octubre 2019.

Enviar correspondencia a: Dr. Sebastián Vargas Cáceres.

Dpto. de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona (España). Tel: +34- 657 03 25 25

E-mail: sebastian.vargas@vhebron.net; seba.vargas.c@gmail.com

Introducción

El período de formación como médico residente (en español, MIR) es conocido como una etapa de elevado estrés por factores estrictamente asociados al ejercicio profesional, por las características de la institución y los equipos a los que el MIR se incorpora así como por los cambios que ese período de transición vital comporta (Blancafort, Masachs, Valero y Arteman, 2009; Tyssen, Vaglum, Gronvold y Ekeberg, 2000). Entre los factores ocupacionales, destacan las nuevas exigencias profesionales a nivel técnico, puesto que la mayoría de los estudiantes pasan de la formación en el campo teórico a la práctica clínica. El nivel de exigencia en cuanto a la competencia profesional se va intensificando a medida que van pasando los años de formación (entre cuatro o cinco) con el fin de que, al final del período formativo, el MIR tenga las habilidades necesarias para poder ejercer adecuadamente su profesión. Otros factores laborales tienen que ver con la integración en equipos profesionales amplios y multi-disciplinares, así como con las características de la institución donde desarrollan su especialización.

Las fuentes de sobrecarga emocional cambian a lo largo de ese largo período de formación. El primer año de residencia (R1) suele vivirse con un nivel elevado de estrés ya que el residente se enfrenta al mundo real, a una situación nueva, en el que se espera comience a desarrollar diferentes habilidades prácticas de las que carecía hasta entonces. Conforme transcurre el tiempo, las causas de malestar varían y pueden estar relacionadas con: las características de cada rotación específica, el aumento progresivo de la autonomía en la toma de decisiones, aspectos relacionados con la integración en equipos o las posibilidades de formación continuada (Tyssen et al., 2000).

Más allá de los aspectos estrictamente ocupacionales, los MIR también se pueden enfrentar a situaciones tales como: cambio de lugar de residencia (incluso de país), abandono del núcleo familiar, o modificaciones en las relaciones afectivas significativas (Blancafort et al., 2009).

Estas nuevas exigencias profesionales y contextuales pueden desembocar en situaciones de malestar emocional, especialmente cuando se ha dado un abandono del autocuidado (Brooks, Gerada y Chalder, 2011; Pereira-Lima, Loureiro y Crippa, 2016; Tyssen y Vaglum, 2002) o cuando impactan en personas cuyos rasgos de personalidad o historia previa dificultan el afrontamiento saludable del malestar (neuroticismo, perfeccionismo, autocrítica, rasgos obsesivo-compulsivos, historia personal y/o familiar de psicopatología o problemas vinculares tempranos) (Tyssen et al., 2002; Brooks et al., 2011).

Aunque la preparación del MIR es diferente de unos países a otros, varios estudios han mostrado un incremento de la incidencia, durante este período formativo, de malestar psíquico y del consumo de alcohol u otras drogas, algunas de ellas auto-prescritas (Blancafort et al., 2009). Además, en-

tre los MIRs se ha descrito un aumento de la prevalencia de ideas de suicidio, intentos de suicidio y suicidios consumados (Lindeman, Läärä, Hakko y Lönnqvist, 1996; Mousa, Dhamoon, Lander y Dhamoon, 2016; Pereira-Lima et al., 2016).

Los datos de prevalencia varían de unos estudios a otros, entre otros factores, porque las características de la formación varían según los países y porque también lo hacen los métodos de detección de sintomatología psiquiátrica y los criterios para delimitar el consumo de drogas perjudicial del patológico. Por otra parte, la mayor parte de los estudios, hasta la fecha, se han limitado a informar sobre las cifras de prevalencia de patología mental y/o de consumo de sustancias de forma independiente, pero pocos se detienen a analizar las causas o motivos que puedan dar cuenta de la concurrencia de ambos. En cuanto a la etiología, se ha intentado establecer una relación entre el uso de alcohol y la depresión en estudiantes de medicina, pero los estudios longitudinales han arrojado resultados contradictorios en cuanto a la relación de causalidad entre ambos (Clark, 1988). No queda claro si los problemas de alcohol preceden (hipótesis del “daño”) o siguen (hipótesis del “auto-tratamiento”) a los síntomas depresivos.

Para referirse a la prevalencia de la depresión o ansiedad en los MIRs, se suelen emplear mayoritariamente estimaciones basadas en la presencia de meros síntomas o en indicadores de riesgo de depresión. Así, se calcula que entre el 20,9% y el 43,2% de los médicos residentes del mundo presentan síntomas depresivos mientras que, para la población general de la misma edad y nivel socio-económico, sería del 16% (Mata et al., 2015). Una encuesta realizada en 1986 en España revelaba que el 1% de los residentes había requerido una baja laboral por problemas emocionales y que el 5% de estos MIRs habían llevado a cabo intentos de suicidio de los cuales, finalmente, casi la mitad fueron suicidios consumados (Smith, Denny y Witzke, 1986).

Uno de los principales estudios longitudinales sobre estudiantes de Medicina en Europa es el “The Young Doctor Cohort of the Longitudinal Study of Norwegian Medical Students and Doctors (NORDOC)”. Su objetivo principal era identificar factores de riesgo tempranos en los estudiantes de Medicina para acabar desarrollando depresión a lo largo de su vida profesional. Se siguió a una cohorte de estudiantes graduados en 1993 y 1994 de 4 facultades de medicina en Noruega (n=631). Las respuestas fueron recolectadas en cinco puntos en el tiempo: T1 (último año como estudiante de medicina); T2 (médico residente y primer año después del egreso); T3 (cuarto año tras la graduación); T4 (décimo año postgraduado) y T5 (15 años postgraduado). De todos los encuestados, 219 completaron toda la evaluación longitudinal. Se observó que los más jóvenes y con mayores niveles de neuroticismo presentaban hasta 3 veces más riesgo de depresión en el tiempo, mientras que padecer síntomas depresivos graves tempranos aumentaban el riesgo por dos (Støen Grotmol, Gude, Moum, Vaglum y Tyssen, 2013).

Otro estudio longitudinal, también derivado de la cohorte NORDOC, concluía que un vínculo parental negativo, manifestado como baja autoestima y mecanismos desadaptativos ante el estrés, puede ser un factor de riesgo para desarrollar síntomas depresivos graves en el tiempo (Grotmol et al., 2010a).

Con respecto al consumo de sustancias y su relación con un cuadro psicopatológico primario, el estudio NORDOC apunta que hasta un 21,4% de los encuestados reconoce utilizar el alcohol y un 13% los psicofármacos como estrategia para paliar el malestar. Un estudio años antes ya había observado que hasta el 20,3% de los estudiantes encuestados cumplían criterios para abuso o dependencia de alcohol los 12 meses previos a la entrevista (Flaherty y Richman, 1993).

En un estudio prospectivo a 6 años, se intentó determinar si la expectativa de los médicos de que el uso de alcohol reduce la tensión emocional podía predecir el consumo perjudicial, y por otro lado, si dicho efecto estaría mediado por la creencia de que beber mejoraba la capacidad de hacer frente a la tensión emocional (*drinking to cope*). En dicho estudio, se usó la definición “consumo de riesgo” como beber al menos 2 ó 3 veces al mes y para valorar las creencias sobre los efectos del alcohol se empleó como medida específica el “*Alcohol Expectancy Questionnaire*”. Los resultados mostraron que es más importante, a la hora de predecir el consumo problemático tardío, la expectativa que se tiene sobre la capacidad del alcohol de mejorar el afrontamiento del malestar que el consumo perjudicial *per se*. El comportamiento diferiría entre hombres y mujeres, pues los primeros sí asocian el consumo de alcohol con el alivio de la tensión emocional. Lamentablemente, en dicho estudio no se analiza específicamente de la relación entre especialidad y consumo de alcohol ni tampoco se hizo un análisis específico sobre comorbilidad entre uso perjudicial de alcohol y/u otros trastornos mentales. No obstante, el estudio sí concluye que, a la hora de disminuir la probabilidad de desarrollar consumo patológico de alcohol, resulta clave evaluar y corregir las creencias irracionales sobre los efectos del uso de alcohol (Grotmol et al., 2010b).

Algunos residentes comienzan a auto-prescribirse medicamentos psicótrópos al inicio de su actividad profesional. Pueden recurrir a sedantes para aliviar el malestar emocional o a estimulantes como “activadores del rendimiento” (Arria y DuPont, 2010). En un artículo ya se había observado tiempo atrás, que frente a otros estudiantes de medicina, los residentes consumen más benzodiazepinas (22,7% versus 19,6%) y barbitúricos (8,5% versus 7,3%) mientras que el consumo de cocaína era menor (29,2% versus 32,5%) (Hughes et al., 1992). Entre los anestelistas en formación, las sustancias de las que más abusan son, por orden de frecuencia, el fentanilo, el alcohol, el cannabis, la cocaína, el midazolam, los opiodes orales, otros anestésicos como el propofol o los inhaladores (Mayall, 2016).

En un reciente estudio longitudinal llevado a cabo en Cataluña con MIRs (Salamero y Baranda, 2018), se observa un incremento del riesgo de padecer un trastorno mental, según el General Health Questionnaire, del 17,8% en los primeros años de residencia al 29,7% en los últimos. También paulatinamente se deterioran la salud auto-percibida, las horas de sueño, las horas de tiempo libre disponibles y los hábitos de auto-cuidado (como el ejercicio físico regular).

Por lo que respecta al consumo de riesgo de alcohol, definido como beber ≥ 28 UBEs en hombres o ≥ 17 UBEs en mujeres al mes o haber hecho 5 consumiciones seguidas al menos una vez al mes, es más alto en hombres (29% al principio, 33% durante el primer año y 17% al final del cuarto) que en mujeres (12%, 10% y 5% respectivamente). El factor que más incidencia tiene en el mayor o menor consumo de alcohol es la situación familiar (quienes viven en pareja o tienen hijos tienen menor riesgo).

El 65% de los encuestados reconoce haber tomado algún medicamento (sobre todo, analgésicos y/o anti-inflamatorios) en los 15 días anteriores a la encuesta, incrementándose del 73% el primer año al 78% al finalizar el cuarto. El consumo de algún hipnótico, tranquilizante y/o anti-depresivo pasa del 7% al inicio de la residencia, al 12,8% en el primer año y al 15,7% en el cuarto. La auto-medicación, sea o no con psicótrópos, es mayor en mujeres que en hombres.

En cuanto al consumo de sustancias, 50% de los MIR en Cataluña reconoce haberlas probado alguna vez en la vida pero sólo el 10% haberlo hecho en los 30 días previos. En este caso, suele ser más frecuente el consumo en hombres (11%) que en mujeres (6%), se incrementa al inicio de la residencia y durante el primer año, para acabar manteniéndose estable al final del cuarto año. La más consumida es el cannabis, pues la han probado alguna vez aproximadamente la mitad de los MIR, un 6-7% reconoce haberla consumido en los últimos días y es mayor el consumo entre los MIR nacidos fuera de España. Las anfetaminas hasta un 10% y la cocaína entre un 3% y un 5%.

Como el resto de colectivo médico, los residentes presentan dificultades a la hora de pedir ayuda cuando sufren un trastorno mental. Estas dificultades son incluso mayores si han desarrollado una adicción (Braquehais et al., 2016). A la cultura de invulnerabilidad asociada al ejercicio de la Medicina, inculcada desde el pregrado, se suma también el estigma asociado al padecimiento mental o emocional, mayor aún, si cabe, entre los profesionales de la salud. Si bien algunos mecanismos de defensa pueden resultar eficaces para poder ejercer como médico, cuando se trata de afrontar el propio sufrimiento pueden conducir a la negación, racionalización o minimización del propio malestar, lo que sólo contribuye a empeorarlo a medio y largo plazo (Gerada, 2019; Schwenk, Davis y Wimsatt, 2010).

El hecho de no abordar adecuadamente el malestar emocional entre los MIRs tiene implicaciones negativas en

su ejercicio profesional pues se ha asociado con un incremento en la tasa de errores médicos, a mayores dificultades en las relaciones interpersonales e interprofesionales y a una disminución de la capacidad de aprendizaje (Brooks et al., 2011; Fahrenkopf et al., 2008; Pereira-Lima et al., 2016), además de mermar los niveles de satisfacción referidos por los pacientes a quienes han tratado (Saipanish, 2003).

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia y factores de riesgo específicamente del diagnóstico dual en los MIR merced a una revisión sistemática de artículos publicados hasta la fecha sobre este fenómeno.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Web of Science y Google Scholar. Se seleccionaron estudios publicados en español e inglés entre 01/01/1984 a 01/07/2017. Para la estructuración de la revisión sistemática, se usó la aproximación recomendada por la guía “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)” (Liberati et al., 2009).

El tipo de estudios seleccionados incluyó: reporte de casos, artículos originales, metaanálisis, estudios multi-céntricos, estudios observacionales, revisiones, revisiones de integridad científica y revisiones sistemáticas.

Las palabras claves fueron: “internship or residency” o “resident” o “interns” o “medical resident” o “médico interno residente” o “MIR”. Se excluyeron los que hacían mención a “interns” (alumno interno) pues este término no equivale a la definición de “resident doctor” (MIR, en español). Una vez seleccionados estos artículos se continuó la búsqueda con los términos: “substance related disorders”, “cannabis”, “marihuana”, “cocaine”, “alcohol”, “opioid”, “burnout”, “stress”, “mental disorders”, “addictions”, “depressive disorders” o “suicide”.

Se obtuvieron 2.415 artículos de los cuales se excluyeron 2.276 por título, 105 por el contenido del resumen y 17 por el contenido completo del artículo, incluyendo en la revisión final 17 artículos que versaban específicamente sobre diagnóstico (o patología) dual (ver Figura 1).

Resultados

Entre los estudios incluidos en la presente revisión, cerca del 60% (n=10) corresponden a estudios realizados en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, 17% (n=3) América del Sur (Brasil), 6% (n=1) en El Líbano, 6% (n=1) en Turquía y 11% (n=2) en Nigeria (ver Tabla 1). La mayoría son estudios transversales. La comorbilidad más frecuente de la que se informó fue la presencia de clínica depresiva y de consumo de alcohol (Koran y Litt, 1988; Lebensohn et al., 2013; Martinez et al., 2016; Talih, Warakian, Ajaltouni, Shehab y Tamim, 2016).

Cabe destacar que según un artículo, casi el 50% de los residentes describieron un estrés relevante durante

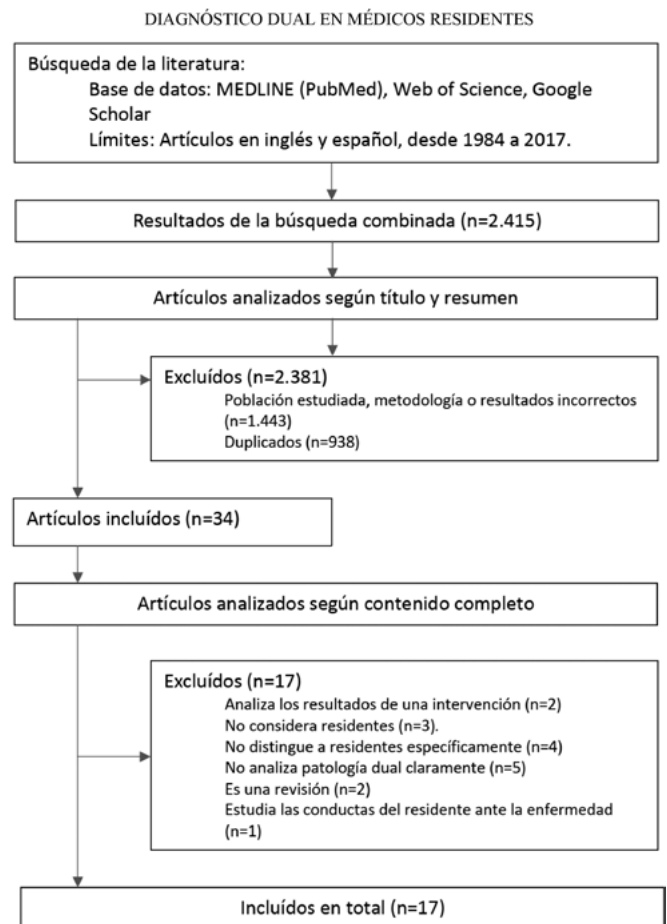


Figura 1. Metodología de la revisión sistemática

la residencia. Para los hombres, los factores que más contribuyeron al estrés fueron la situación financiera (33,3%), el estatus económico (23,8%) y la presión del tiempo (14,3%); mientras que para las mujeres la situación laboral (33,3%), la presión del tiempo (20%) y el estatus laboral (20%) fueron las más relevantes (Ogunsemi, Alebiosu y Shorunmu, 2010). En otro artículo determinaron como otras fuentes de estrés, las relaciones profesionales, y un 46% de los residentes refirieron miedo a ser etiquetados como “generadores de problemas” si se quejaban de sus programas de residencia (Koran et al., 1988).

La prevalencia de síntomas depresivos, según los distintos estudios, varía desde el 10,2% hasta el 70%, y de síntomas ansiosos del 13,2% al 33,9% (Akvardar, Demiral, Ergor y Ergor, 2004; Earle y Kelly, 2005; Fagnani Neto, Obara, Macedo, Cítero y Nogueira-Martins, 2004; Koran et al., 1988; Lebensohn et al., 2013; Lydall, Malik, Blizzard y Bhugra, 2009; Matheson et al., 2016; Melo et al., 2016; Mousa et al., 2016; Ogunsemi et al., 2010; Olagunju, Ogundipe, La-sebikan, Coker y Asoegwu, 2016; Talih et al., 2016; Zisook et al., 2016). Cuando, en lugar de síntomas, se emplean instrumentos de diagnóstico psiquiátrico, las prevalencias para trastorno depresivo mayor pasan a variar entre el 13% (Earle et al., 2005) y el 22% (Talih et al., 2016), de ansiedad generalizada entre el 4,9% (Olagunju et al., 2016) y el 12%

Tabla 1. *Artículos seleccionados en la revisión*

DIAGNÓSTICO DUAL EN MÉDICOS RESIDENTES

Fuente *	País	Tipo de estudio	Tipo de población	Diseño	Resultados
Mousa et al., 2016	Estados Unidos	Estudio transversal	336 MS, 126 HS	Estudio basado en cuestionario y escalas autoaplicadas PHQ-2, GAD-7	En HS: 15,1% con tamizaje positivo para depresión, 15,9% con tamizaje positivo para ansiedad moderada a severa. Como método de afrontamiento, 21,4% reporta uso de alcohol y 2% autoprescripción de psicofármacos.
Martínez et al., 2016	Estados Unidos	Estudio transversal	411 MS, 267 HS, 398 médicos en práctica	Estudio basado en cuestionario y escalas autoaplicadas <i>Modified Stress and Depression questionnaire incluye ítemes para el consumo de alcohol, drogas, PHQ-9 y suicidio.</i>	No establece la prevalencia de trastorno depresivo en HS. HS: 27% reportaron “beber más de lo habitual” y 18% “beber demasiado”.
Pereira-Lima et al., 2016	Brasil	Estudio transversal	270 residentes médicos	Estudio basado en cuestionario y escalas autoaplicadas PHQ-4, AUDIT-3, NEO-FFI-R, SSI-Del-Prette	Dependencia de alcohol en 15,93%. Síntomas de ansiedad y/o depresión 41,85%. Asociación de rasgos de personalidad como neuroticismo, deterioro de las habilidades sociales, sobrecarga laboral (número de guardias >8/mes) con síntomas de ansiedad y depresión. Género masculino, residencia quirúrgica, sobrecarga laboral (número de guardias >8/mes), extraversión con dependencia de alcohol.
Melo et al., 2016	Brasil	Estudio transversal	59 residentes de psiquiatría	Estudio basado en cuestionarios y escalas autoaplicadas BDI-II, BAI, SPIN, AUDIT-10, Fågerstrom test.	33,9% con síntomas de ansiedad. 30,5% de trastorno de fobia social. 19% para síntomas de depresión. 81,4% consumo de alcohol, y 22% del total reportaron consumo perjudicial de alcohol.
Olagunju et al., 2016	Nigeria	Estudio transversal	204 residentes médicos	Estudio basado en cuestionario (GHQ-12), y una entrevista estructurada (SCID-1/NP) basada en DSM-IV	28,9% casos de estrés emocional. 13,2% con clínica ansiosa, cumpliendo criterios de TAG un 4,9%, TOC un 3,4%, Fobia específica un 2,4%, Fobia social 1,5% y trastorno de ansiedad inducida por sustancias 1%.
Talih et al., 2016	Libano	Estudio transversal	118 residentes médicos	Estudio basado en cuestionarios y escalas autoaplicadas. PHQ-9 (pregunta 9 evaluó ideación autolítica), BM, GAD-7, AUDIT-10, DAST-10	30% con síntomas depresivos leves, 22% presentaron sintomatología depresiva moderada a severa (TDM). 13% con ideación autolítica, asociado con la severidad de la depresión y síndrome de agotamiento emocional. 58% de los residentes con TDM tenían ideación suicida. 59% refiere consumo de alcohol, con 10% con consumo perjudicial. 14% con abuso de drogas ilícitas.
Zissok et al., 2016	Estados Unidos	Estudio transversal	369 MS, 237 HS, 396 médicos especialistas	Estudio basado en cuestionario. HEAR Stress and Depression (incluye PHQ-9)	En HS: 10,2% con síndrome depresivo (38,2% depresión mínima, 39,1% depresión leve, 15% depresión moderada, 7,7% depresión moderada-severa a severa). 10,5% riesgo suicida (ideación e intento previo). 25,3% beber alcohol más de lo habitual, 17,3% sentir que bebían mucho. 4,6% consumo de otras drogas/fármacos autoprescritos.
Matheson et al., 2015	Canadá	Estudio transversal	232 MS, 149 residentes médicos	Estudio basado en cuestionarios autoaplicados online Kessler-10	Residentes médicos: 44,3% experimentaron estrés psicológico (9% estrés alto o muy alto). 75,8% consumo de alcohol, 2,7% consumo otras drogas (no mencionan que tipo de drogas). 6,7% ideas suicidas en últimos 12 meses.
Lebensohn et al., 2013	Estados Unidos	Estudio transversal	168 residentes de MF (1er año)	Estudio basado en cuestionarios y escala. PSS, CES-D, MBI, SWLS, Wellness behavior survey.	23% con riesgo de depresión clínica. 19% refirieron consumo de > 3 unidades de alcohol por semana. 10% reporta uso de medicación para la ansiedad, ánimo o sueño (no describe si auto-prescritos); referido más por mujeres (94,4%).
Mansukhani et al., 2012	Estados Unidos	Revisión sistemática	14.836 residentes médicos	Búsqueda de estudios que evaluaban los efectos de la pérdida de sueño	La privación de sueño agudo y crónico resulta en un incremento del consumo de alcohol, uso de medicación psicótropa (como zolpidem 2,4% y modafinilo 21,8%), deterioro del ánimo.
Ogunsemi et al., 2010	Nigeria	Estudio transversal	58 residentes médicos	Estudio basado en cuestionario autoaplicado.	50% reportaron importante estrés en la residencia. Ante el estrés muchos residentes refirieron que sus métodos de afrontamiento son beber alcohol (5,2%), nicotina (1,7%), drogas y medicación (8,6%) y comer más (15,5%).
Lydall et al., 2009	Reino Unido	Estudio transversal	1.002 residentes médicos	Estudio basado en cuestionario autoaplicado online (diseñado por los autores)	70% tenían 4 o más síntomas depresivos. 23% refería ideas autolíticas. 37% refiere consumo de alcohol
Earle et al., 2005	Canadá	Estudio transversal	254 residentes de MF	Estudio basado en cuestionarios y escalas autoaplicadas diseñada por los autores (basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV).	20% de síndrome depresivo (13% de trastorno depresivo mayor, 7% otros trastornos depresivos), 12% de trastorno de ansiedad generalizada y 2% de trastorno de pánico. Con respecto al alcohol y drogas: 61,8% uso recreacional, 1,2% adicción, y 5,9% uso como método de afrontamiento. 13,4% usó de medicación psicótropa como método de afrontamiento (no mencionan si autoprescrito).
Fagnami Neto et al., 2004	Brasil	Estudio retrospectivo	233 estudiantes en máster o doctorado, médicos residentes (24%) y residentes de enfermería.	Cuestionario semi-estructurada (diseñado por los autores). Principales diagnósticos fueron recogidos según la CIE-10.	En médicos residentes, 25% con ideación autolítica. 45,1% con uso de alcohol. Primer año de residencia se identifica como el más estresante.
Akvardar et al., 2004	Turquía	Estudio transversal	52 MS, 73 residentes médicos, 80 médicos en práctica	Estudio basado en cuestionarios y escalas autoaplicadas Test de dependencia de nicotina de Fagerström, Escala CAGE, HAD.	40% con síntomas depresivos. 19,2% con síntomas ansiosos. 8,9% reportan riesgo de abuso de alcohol. 8,2% reportan uso de benzodicepinas (son los hipnótico-sedantes más usados). La prevalencia del consumo de drogas ilícitas fue del 5,5%. Cannabis fue la droga más consumida (no describe la prevalencia).
Bunch et al., 1992	Estados Unidos	Estudio transversal	80 residentes de cirugía, 179 de otras especialidades quirúrgicas, 1.495 otras especialidades	Estudio basado en cuestionario autoaplicado (diseñado por el Center for the Study of Impaired Professionals)	Muestran nivel bajo de consumo de alcohol, similar que otras especialidades (70% lo uso 10 veces/mes). Bajo consumo de marihuana, cocaína u otras drogas, menos que otras especialidades no quirúrgicas (no definen prevalencia). Bajos niveles de irritabilidad y hostilidad, siendo altos los de fatigabilidad (signo de estrés).
Koran et al., 1988	Estados Unidos	Estudio transversal	281 residentes médicos	Estudio basado en cuestionario autoaplicado (diseñado por los autores).	40% reportaban síntomas depresivos o ansiosos. 12% reportan abuso de sustancias (mayor consumo de alcohol, o consumo de marihuana o cocaína) y 7% incremento de uso de sedantes, estimulantes y opioides, desde el inicio de la residencia. 79% de quienes reportaron uso incrementado de alcohol, uso de marihuana o cocaína, también reportan uso incrementado de sedativos, estimulantes u opioides.

Nota. Abreviaciones: MS medical students estudiantes de medicina; HS house staff residentes y fellows, MF Medicina familiar, TDM Trastornos depresivo mayor, TAG Trastorno ansiedad generalizada, BDI-II Beck depression inventory, BAI Beck anxiety inventory, AUDIT Alcohol use disorders identification test, SPIN Social phobia inventory, PHQ Patient Health Questionnaire, GHQ General Health Questionnaire, BM Burnout measure, GAD-7 Generalized anxiety disorder 7, DAST-10 Drug abuse screening test 10, PSS Perceived Stress Scale, CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, MBI Maslach Burnout Inventory, SWLS Satisfaction with Life Scale, NEO FFI-R Neo Five-Factor inventory revised, SSI Del-Prette Social skills inventory Del-Prette.

(Earle et al., 2005), del 3,4% para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Olagunju et al., 2016), del 2,4% para fobias

simples (Olagunju et al., 2016), del 2% para el trastorno de pánico (Earle et al., 2005) y del 1,5% para fobia social (Ola-

gunju et al., 2016). Curiosamente, un autor establece una prevalencia de 30,5% de fobia social según el cuestionario *SPIN* (*Social Phobia Inventory*) (Melo et al., 2016).

Entre los factores asociados a los síntomas de ansiedad y depresión, destacaban la menor competencia en habilidades sociales, rasgos de personalidad como el neuroticismo, la inestabilidad social y familiar y la sobrecarga laboral (> 8 guardias por mes) (Pereira-Lima et al., 2016; Talih et al., 2016). Otros factores correlacionados positivamente con dichos síntomas fueron la privación, tanto aguda como crónica, de sueño (Mansukhani, Kolla, Surani, Varon y Ramar, 2012), el consumo de drogas ilícitas, beber alcohol, el síndrome de desgaste profesional (o burnout), la conducta suicida y la presencia de estresores vitales a nivel familiar y/o social (Mansukhani et al., 2012; Mousa et al., 2016; Talih et al., 2016).

En cuanto a la ideación suicida, cinco estudios (Fagnani Neto et al., 2004; Lydall et al., 2009; Matheson et al., 2016; Talih et al., 2016; Zisook et al., 2016) determinaron su presencia entre un 6,7% y un 25% de residentes encuestados. La ideación suicida se asociaba con la gravedad de la depresión y con la presencia del síndrome de agotamiento emocional (*burnout*); cuando efectivamente se cumplían criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor, la ideación suicida estaba presente en el 58% de los encuestados (Lydall et al., 2009; Talih et al., 2016; Zisook et al., 2016). En un estudio se observó que la ideación suicida y los intentos previos mantenían una correlación moderada con seis variables: año de residencia, especialidad, presencia de síndrome de desgaste profesional, trastorno depresivo mayor, auto-prescripción de psicofármacos y eventos vitales estresantes. No obstante, después del análisis multivariante, sólo el síndrome de desgaste profesional y los eventos vitales estresantes mantuvieron la correlación estadísticamente significativa con la ideación suicida (Talih et al., 2016).

Mientras que algunos estudios muestran que la clínica depresiva y ansiosa se incrementa a lo largo de la residencia (Earle et al., 2005; Mousa et al., 2016) otros apuntan a mayor malestar el primer año (Fagnani Neto et al., 2004). Un autor encontró una correlación positiva entre la presencia de situaciones estresantes y la aparición de síntomas de ansiedad presentes, por otra parte, en el 50% de los residentes (Olagunju et al., 2016).

Por lo que respecta al sexo, mientras que algunos estudios no encuentran diferencias significativas entre ambos (Earle et al., 2005; Koran et al., 1998; Lebensohn et al., 2013), otros apuntan a una mayor prevalencia de malestar psíquico (ya sea como síntomas ansiosos o depresivos) en las mujeres (Fagnani Neto et al., 2004; Matheson et al., 2016).

Con respecto a la especialidad, un estudio entre residentes de psiquiatría (Melo et al., 2016) mostró altos niveles de sintomatología ansiosa (33,9%) y de prevalencia de fobia social (30,5%). En cuanto a los MIR de familia-comunitaria, se apunta a que un 23% tendría riesgo de padecer una

depresión durante el primer año (Lebensohn et al., 2013) y del 20% si se tiene en cuenta todo el período formativo (Earle et al., 2005). En otro estudio (Talih et al., 2016) se observó que los MIR de medicina interna, pediatría y anestesiología eran más proclives a presentar sintomatología depresiva que los de especialidades quirúrgicas, si bien las diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas cuando se llevó a cabo el análisis multivariante.

En cuanto a la prevalencia de consumo de alcohol entre residentes, las estimaciones oscilan entre el 20% y el 81,4% (Akvardar et al., 2004; Bunch, Dvorch, Storr, Baldwin y Hughes, 1992; Earle et al., 2005; Fagnani Neto et al., 2004; Koran et al., 1988; Lydall et al., 2009; Matheson et al., 2016; Melo et al., 2016; Mousa et al., 2016; Ogunsemi et al., 2010; Talih et al., 2016; Martinez, et al., 2016; Zisook et al., 2016).

Las variaciones en las cifras de prevalencia pueden tener que ver con la disparidad de criterios para delimitar el consumo perjudicial o de riesgo del patológico. Así, dos de ellos (Martinez, et al., 2016; Zisook et al., 2016), emplean los conceptos de beber “más de lo habitual” (*more than usual*) y “demasiado” (*too much*), obteniendo una prevalencia del 25,3-27% y 17,3-18% respectivamente entre los residentes encuestados. Un autor describe que un 19% de los residentes consumían > 3 unidades de alcohol por semana (Lebensohn et al., 2013). En otro artículo se definió que tener un puntaje en el AUDIT-3 > 3 se correspondía con una dependencia de alcohol y que el 15,93% de los residentes cumplía criterios para dicho trastorno (Pereira-Lima et al., 2016). Otros autores, en cambio, identifican consumo patológico con tener puntuaciones en el AUDIT-10 ≥ 8 puntos y esto tenía lugar en un 10% (Talih et al., 2016) y en un 22% (Melo et al., 2016) de los encuestados. Para otros, el criterio de consumo patológico es obtener puntuaciones ≥ 2 en la Escala CAGE y lo presentan el 8,9% de los residentes estudiados (Akvardar et al., 2004).

Entre los factores asociados al consumo de alcohol destacan: género masculino, residentes de especialidades quirúrgicas, extraversión, privación de sueño, mayor número de guardias, síntomas depresivos, síntomas ansiosos, ideación suicida activa, intentos de suicidio previos, consumo de drogas ilícitas y mayor estrés percibido (Bunch et al., 1992; Lebensohn et al., 2013; Mansukhani et al., 2012; Martinez, et al., 2016; Olagunju et al., 2016; Pereira-Lima et al., 2016).

Algunos autores (Earle et al., 2005; Lebensohn et al., 2013; Martinez, et al., 2016; Mousa et al., 2016; Talih et al., 2016) encuentran una asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de sintomatología depresiva. Dicha comorbilidad se relaciona con: mayor gravedad de la clínica depresiva, estados afectivos intensos, ideación suicida activa, historia de intentos de suicidio, y consumo de otras sustancias psicoactivas. Algunos artículos apuntan que hasta un 21,4% de los MIR recurren al alcohol como método de afrontamiento a los síntomas de depresión o ansiedad (Earle et al., 2005; Lebensohn et al., 2013; Martinez, et al., 2016;

Ogunsemi et al., 2010). Unos autores, por otra parte, observaron que las motivaciones más frecuentes para beber eran relajarse tras un día tenso (31,5%) y/o disminuir el estrés (17,8%) (Akvardar et al., 2014). Diversos autores apuntan a que, puesto que el período MIR suele asociarse a mayor estrés, existe un riesgo incrementado de desarrollar consumo patológico de alcohol como mecanismo de afrontamiento no saludable ante la sobrecarga emocional (Bunch et al., 1987; Pereira-Lima et al., 2016; Talih et al., 2016).

En cuanto a la auto-prescripción de psicótopos para el manejo del malestar, los estudios revelan cifras de prevalencia que fluctúan entre el 2% y el 13,4% (Akvardar et al., 2004; Earle et al., 2005; Fagnani Neto et al., 2004; Koran et al., 1988; Lebensohn et al., 2013; Mousa et al., 2016; Ogunsemi et al., 2010; Talih, et al., 2016; Zissok et al., 2016). Un artículo especifica que son las benzodiacepinas los que con más frecuencia (8,2%) se auto-prescriben (Akvardar et al., 2004). En un estudio citado en una revisión sistemática (Mansukhani et al., 2012), 38% de los residentes refería haber recurrido a algún fármaco de perfil sedativo para dormir tras una guardia de noche, 2,4% reconocieron el uso de zolpidem y hasta un 21,4% el uso del psicoestimulante modafinilo. Mientras que algunos autores (Lebensohn et al., 2013) informan de que las mujeres reconocen mayor auto-consumo de sedantes que los hombres, otros no encuentran diferencias entre sexos (Earle et al., 2005).

En un artículo informan de una asociación entre la auto-prescripción de fármacos y uso de drogas ilícitas (Talih et al., 2016). De hecho, en cuanto al consumo de sustancias las cifras de prevalencia varían desde el 2,7% hasta el 14% (Akvardar et al., 2004; Earle et al., 2005; Matheson et al., 2015; Ogunsemi et al., 2010; Talih et al., 2016; Zissok et al., 2016). Un artículo apunta a que la droga ilícita consumida con más frecuencia entre los residentes fue el cannabis, sin definir con claridad su prevalencia (Akvardar et al., 2004). Un estudio en residentes de cirugía, les describe como menos proclives a usar marihuana, cocaína, tabaco, tranquilizantes, anfetaminas, LSD, barbitúricos, opiáceos o heroína, en el último año, que otros residentes (Bunch et al., 1992).

Otros autores apuntan a que el 79% de quienes iniciaron el consumo de alcohol, marihuana o cocaína, acababan también recurriendo al consumo de sedantes, estimulantes u opioides (Koran et al., 1988). En este sentido, un autor más actual, menciona que el uso de drogas se correlaciona positivamente con el abuso de medicamentos psicótopos, abuso de alcohol y severidad de los síntomas depresivos (Talih et al., 2016).

La repercusión negativa del malestar emocional y del consumo de sustancias en la calidad de la actividad asistencial se refleja en varios estudios. En algunos estudios el 3% de los residentes reconoce que su funcionamiento laboral se podría haber visto mermado por el consumo de alcohol (Martínez, et al., 2016). Otros mencionan que la ansiedad y la depresión deteriora el funcionamiento laboral de, al

menos, el 33% de los residentes estudiados (Mousa et al., 2016). Entre los residentes de psiquiatría altos niveles de síntomas de ansiedad y depresión se asocian con peores relaciones con compañeros, preceptores y pacientes (Melo et al., 2016). Además, quienes incrementan el consumo de alcohol en su período formativo, presentaban un mayor deterioro en la relación interprofesional y un aumento de preocupación en cuanto al agravamiento de la sintomatología ansioso-depresiva, con miedo al fracaso en las relaciones interpersonales. Unos autores apuntan a que el inicio de deterioro en el desempeño profesional del MIR puede ser un signo de alarma que lleve a sospechar de la presencia de una depresión, de un trastorno de ansiedad, y, contribuir, en último término, al desarrollo de una adicción al alcohol o drogas (Minter et al., 2014).

Discusión

La mayoría de los estudios llevados a cabo hasta la fecha en MIRs focalizan su atención en conocer el estado de salud mental de los participantes, identificar a aquellos en riesgo de desarrollar trastornos mentales y conocer las características del consumo de alcohol y/u otras drogas. Al acotar el ámbito de la revisión sistemática a aquellos estudios que abordaran específicamente el diagnóstico dual entre los MIR, el número de artículos se restringió notablemente. La mayoría de estos, por otra parte, son de corte transversal que, por tanto, sólo permiten establecer correlaciones entre variables pero no establecer posibles relaciones de causalidad. En cuanto a la identificación de malestar psíquico y consumo de sustancias, las definiciones y el umbral empleado para delimitar lo normal de lo patológico varían notablemente de unos a otros. Muchos estudios se limitan a identificar la presencia de síntomas de ansiedad o depresión sin que pueda establecerse un diagnóstico claro de trastorno mental. En cuanto al consumo de sustancias, las definiciones de las conductas de riesgo son dispares y pocos estudios dan cuenta de la presencia de un trastorno adictivo definido. Los estudios adolecen también de una descripción previa sobre las características de este período formativo en los diferentes países. Por todo lo anterior puede decirse que el fenómeno de la comorbilidad entre trastorno mental y trastorno adictivo queda, cuando menos, poco definido hasta la fecha en la literatura si bien hay suficientes datos que permiten tomar conciencia de la importancia de analizar en profundidad la coexistencia de ambos entre los MIRs.

En los estudios analizados, la prevalencia de depresión y ansiedad en los médicos residentes varía desde el 10,2% al 70%, y desde el 13,2% al 33,9% respectivamente, siendo las cifras más bajas las que apuntan a la presencia de un trastorno mental definido y las más altas las que recogen la mera presencia de síntomas de ansiedad o depresión o de riesgo de desarrollar un trastorno mental. En todo caso, estas estimaciones superan las prevalencias de la población

general del mismo nivel socio-económico y educativo. Entre el 6,7% y el 25% de los estudios informan que los residentes estudiados tenían ideación suicida en el momento de realizar la evaluación.

Para algunos autores, los síntomas depresivos y ansiosos van aumentando a lo largo de la residencia, lo que, probablemente esté en relación con la mayor responsabilidad y nuevos desafíos a lo largo de los años (Earle et al., 2005; Mousa et al., 2016) pero otros apuntan a que es al inicio de la residencia cuando el malestar emocional es mayor (Fagnani Neto et al., 2004).

Algunos rasgos de personalidad de los residentes (como el neuroticismo), determinadas circunstancias laborales propias de dicho período de la residencia (sobrecarga laboral, presión de tiempo, privación de sueño) además de la confluencia de otros factores estresantes familiares y/o sociales (Mansukhani et al., 2012; Ogunsemi et al., 2010; Talih et al., 2016; Zissok et al., 2016), se han asociado con la presencia de malestar emocional en ese período.

En relación al consumo de alcohol, se estima la prevalencia oscila entre el 20% y el 81,4%, si bien el consumo de riesgo se acerca más bien al 20%. En cuanto a la auto-prescripción de psicótrópos para el manejo del malestar, los estudios revelan cifras de prevalencia que fluctúan entre el 2% y el 13,4%, siendo especialmente mayor para los de perfil sedativo o hipnótico si bien no es desdeñable el consumo de estimulantes que en algunos casos supera el 20%. Por lo que respecta al consumo de sustancias, se estima entre el 2,7% y el 14%, siendo la droga consumida con más frecuencia el cannabis.

La mayoría de estudios coincide en que la presencia y la gravedad de síntomas de malestar emocional (ansiosos y/o depresivos) sí se asocia a un mayor consumo de alcohol, mayor consumo de drogas ilegales y/o fármacos psicótrópos. Por otra parte, el mayor consumo de alcohol también se correlaciona positivamente con la auto-prescripción de fármacos psicótrópos y con el consumo de sustancias. El consumo de alcohol se asocia también a la presencia de ideación suicida activa y a intentos de suicidio previos.

En cuanto a las diferencias de género, los resultados obtenidos no son consistentes, probablemente porque las diferencias en los métodos de detección y la discordancia temporal y espacial de los estudios. Se apunta a un mayor riesgo de clínica ansioso-depresiva en mujeres junto con consumo de sedantes, lo que puede relacionarse con factores tales como: tendencia a la internalización de los conflictos psíquicos, mayor número de demandas en los programas de entrenamiento, dificultad en lograr el equilibrio entre vida personal y carrera profesional así como la falta de modelos de identificación en posiciones de liderazgo (Matheson et al., 2016). El consumo de alcohol y de drogas ilícitas es mayor, en cambio, en los varones.

En cuanto a las especialidades médicas, algunos estudios siguen identificando algunas como de mayor riesgo

(psiquiatría, anestesiología, medicina interna y medicina de familia), frente a otras, como las quirúrgicas, donde la prevalencia conocida de malestar emocional y/o conductas adictivas es menor.

Los estudios coinciden en que que el deterioro en el funcionamiento laboral no presentado previamente, puede ser un signo de alarma significativo en una depresión, un trastorno de ansiedad, o quizás a acabar desarrollando una adicción al alcohol y/o a otras drogas (Minter et al., 2014).

La presente revisión sistemática permite tomar conciencia de la importancia de tener en cuenta el diagnóstico dual en los MIRs. Desde el punto de vista metodológico, sería deseable que los estudios que se lleven a cabo en el futuro tengan en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Ampliar el tamaño muestral de los estudios.
- Hacer uso de entrevistas diagnósticas estructuradas tras las encuestas de cribado inicial. Llevar a cabo, meramente, encuestas auto-administradas, aumenta la probabilidad de lo que implica sesgos tanto de selección como los relacionados con el auto-registro de síntomas o conductas problemáticas.
- En relación con el consumo de sustancias, las definiciones y las escalas empleadas deben estar estandarizadas y validadas internacionalmente.
- Realizar estudios longitudinales o prospectivos que ayuden a analizar las relaciones etiológicas entre consumo de drogas y/o alcohol y otros trastornos mentales.
- Proporcionar una descripción previa de las características del periodo MIR considerando: horas de trabajo semanales, remuneración, número de guardias, carga asistencial del recurso sanitario, número de residentes por año, competencias transversales y longitudinales del residente.
- Realizar un análisis diferenciado por especialidades o por año de formación, y un análisis diferenciado por sexo.

Pese a las limitaciones metodológicas antes señaladas, resulta evidente la asociación entre gravedad del malestar emocional en el MIR y la presencia de conductas de riesgo en cuanto al consumo de sustancias, desde el alcohol a la auto-prescripción de medicación e, incluso, el consumo de sustancias. Mejorar nuestro conocimiento sobre el malestar psicológico en los MIR y, en concreto, sobre la aparición simultánea de trastornos mentales y adictivos, es clave a la hora de poner las bases para promocionar un ejercicio de la Medicina saludable, protegiendo, al mismo tiempo, la seguridad de su ejercicio profesional desde sus inicios. Desde el punto de vista preventivo, se sabe que ofrecer soporte terapéutico o interpersonal durante la residencia es un factor protector fundamental para prevenir la aparición de trastornos mentales (Tyssen et al., 2007). Además, cada vez es mayor el porcentaje de residentes que reclaman poder disponer de servicios de apoyo emocional y supervisión del auto-cuidado durante su formación (Matheson et al.,

2016). Los servicios especializados en el abordaje a médicos, como es el caso del Programa de Atención Integral al Médico Enfermo (PAIME) en España (Braquehais, Tresidder y DuPont, 2015) y actividades formativas para MIRs y tutores, como las desarrolladas por entidades como la Fundació Galatea en Cataluña, pueden servir de inspiración para mejorar el bienestar personal de estos profesionales y redundarán positivamente también en mejorar la calidad asistencial.

Conflictos de intereses

No existen.

Referencias

- Akvardar, Y., Demiral, Y., Ergor, G. y Ergor, A. (2004). Substance use among medical students and physicians in a medical school in Turkey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 502–506. doi:10.1007/s00127-004-0765-1.
- Arria, A. M. y Dupont, R. L. (2010). Nonmedical prescription stimulant use among college students: Why we need to do something and what we need to do. *Journal of Addictive Diseases*, 29, 417–426. doi:10.1080/10550887.2010.509273.
- Blancafort, X., Masachs, E., Valero, S. y Arteman, A. (2009). *Estudio sobre la salud de los residentes de Cataluña*. Barcelona: Fundación Galatea. Recuperado de www.fgalatea.org/pdf/estudi_mir_cast.pdf.
- Braquehais, M. D., Tresidder, A. y DuPont, R. L. (2015). Service provision to physician with mental health and addiction problems. *Current Opinion in Psychiatry*, 28, 324–329. doi:10.1097/YCO.0000000000000166.
- Braquehais, M. D., Eiroa-Orosa, F. J., Holmes, K. M., Lusiella, P., Bravo, M., Mozo, X. y Sher, L. (2016). Differences in physicians' and nurses' recent suicide attempts: An exploratory study. *Archives of Suicide Research*, 20, 273–279. doi:10.1080/13811118.2014.996693
- Brooks, S. K., Gerada, C. y Chalder, T. (2011). Review of literature on the mental health of doctors: Are specialist services needed? *Journal of Mental Health*, 20, 146–156. doi:10.3109/09638237.2010.541300.
- Bunch, W. H., Dvornich, V. M., Storr, C. L., Baldwin, D. W. C. y Hughes, P. H. (1992). The stresses of the surgical residency. *Journal of Surgical Research*, 53, 268–271. doi:10.1016/0022-4804(92)90046-3.
- Clark, D. C. (1988). Alcohol and drug use and mood disorders among medical students: Implications for physician impairment. *QRB - Quality Review Bulletin*, 14, 50–54. doi:10.1016/S0097-5990(16)30190-7.
- Earle, L. y Kelly, L. (2005). Coping strategies, depression, and anxiety among Ontario family medicine residents. *Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien*, 51, 242–243.
- Fagnani Neto, R., Obara, C. S., Macedo, P. C. M., Cítero, V. A. y Nogueira-Martins, L. A. (2004). Clinical and demographic profile of users of a mental health system for medical residents and other health professionals undergoing training at the Universidade Federal de São Paulo. *Sao Paulo Medical Journal*, 122, 152–157.
- Fahrenkopf, A. M., Sectish, T. C., Barger, L. K., Sharek, P. J., Lewin, D., Chiang, V. W. y Landrigan, C. P. (2008). Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: Prospective cohort study. *British Medical Journal*, 336, 488–491. doi:10.1136/bmj.39469.763218.BE.
- Flaherty, J. A. y Richman, J. (1993). Substance use and addiction among medical students, residents, and physicians. *The Psychiatric Clinics of North America*, 16, 189–197. doi:10.1016/S0193-953X(18)30201-6.
- Gerada, C. (2019). Clare Gerada: Doctors and their defences. *BMJ*, 1871. doi:10.1136/bmj.1871.
- Grotmol, K. S., Ekeberg, Ø., Finset, A., Gude, T., Moum, T., Vaglum, P. y Tyssen, R. (2010a). Parental bonding and self-esteem as predictors of severe depressive symptoms: A 10-Year follow-Up study of norwegian physicians. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198, 22–27. doi:10.1097/NMD.0b013e3181c8189c.
- Grotmol, K. S., Vaglum, P., Ekeberg, Ø., Gude, T., Aasland, O. G. y Tyssen, R. (2010b). Alcohol expectancy and hazardous drinking: A 6-year longitudinal and nationwide study of medical doctors. *European Addiction Research*, 16, 17–22. doi:10.1159/000253860.
- Hem, E., Stokke, G., Tyssen, R., Grønvold, N. T., Vaglum, P. y Ekeberg, Ø. (2005). Self-prescribing among young Norwegian doctors: A nine-year follow-up study of a nationwide sample. *BMC Medicine*, 3. doi:10.1186/1741-7015-3-16.
- Hughes, P. H., Brandenburg, N., Baldwin, D. C., Storr, C. L., Williams, K. M., Anthony, J. C. y Sheehan, D. V. (1992). Prevalence of substance use among US physicians. *Journal of the American Medical Association*, 267, 2333–2339. doi:10.1001/jama.1992.03480170059029.
- Koran, L. M. y Litt, I. F. (1988). House staff well-being. *The Western Journal of Medicine*, 148, 97–100.
- Lebensohn, P., Dodds, S., Benn, R., Brooks, A. J., Birch, M., Cook, P. y Maizes, V. (2013). Resident wellness behaviors: Relationship to stress, depression, and burnout. *Family Medicine*, 45, 541–549.
- Lerner, R. M. (2002). The differential approach. En: B. Webber (Ed.), *Concepts and Theories of Human Development* (pp. 409–437). Nueva Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. y Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 1–34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Lindeman, S., Läärä, E., Hakko, H. y Lönnqvist, J. (1996). A systematic review on gender-specific suicide mortality

- in medical doctors. *British Journal of Psychiatry*, 168, 274-279. doi:10.1192/bjp.168.3.274.
- Lydall, G. J., Malik, A., Blizard, R. y Bhugra, D. (2009). Psychological impact of systemic training failure on mental health and career satisfaction of UK trainees: Lessons from an online attitudes survey. *International Journal of Social Psychiatry*, 55, 180-190. doi:10.1177/0020764008095031.
- Mansukhani, M. P., Kolla, B. P., Surani, S., Varon, J. y Ramar, K. (2012). Sleep Deprivation in Resident Physicians, Work Hour Limitations, and Related Outcomes: A Systematic Review of The Literature. *Postgraduate Medicine*, 124, 241-249. doi:10.3810/pgm.2012.07.2583.
- Martinez, S., Tal, I., Norcross, W., Newton, I. G., Downs, N., Seay, K., ... Zisook, S. (2016). Alcohol use in an academic medical school environment: A UC San Diego Healer Education Assessment and Referral (HEAR) Report. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 28, 85-94.
- Mata, D. A., Ramos, M. A., Bansal, N., Khan, R., Guille, C., Di Angelantonio, E. y Sen, S. (2015). Prevalence of depression and depressive symptoms among resident physicians: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 314, 2373-2383. doi:10.1001/jama.2015.15845.
- Matheson, K. M., Barrett, T., Landine, J., McLuckie, A., Soh, N. L. y Walter, G. (2016). Experiences of psychological distress and sources of stress and support during medical training: A survey of medical students. *Academic Psychiatry*, 40, 63-68. doi:10.1007/s40596-015-0395-9.
- Mayall, R.M. (2016). Substance abuse in anesthetists. *British Journal Academy Education*, 16, 236-241. doi:10.1093/bjaed/mkv054.
- Melo, M. C. A., De Bruin, V. M. S., Das Chagas Medeiros, F., Santana, J. A. P., Lima, A. B., y De Francesco Daher, E. (2016). Health of Psychiatry Residents: Nutritional Status, Physical Activity, and Mental Health. *Academic Psychiatry*, 40, 81-84. doi:10.1007/s40596-015-0458-y.
- Minter, R. M., Dunnington, G. L., Sudan, R., Terhune, K. P., Dent, D. L. y Lentz, A. K. (2014). Can this resident be saved? Identification and early intervention for struggling residents. *Journal of the American College of Surgeons*, 219, 1088-1095. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.013.
- Mousa, O. Y., Dhamoon, M. S., Lander, S. y Dhamoon, A. S. (2016). The MD Blues: Under-Recognized Depression and Anxiety in Medical Trainees. *PLoS ONE*, 11, 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0156554.
- Ogunsemi, O. O., Alebiosu, O. C. y Shorunmu, O. T. (2010). A survey of perceived stress, intimidation, harassment and well-being of resident doctors in a nigerian teaching hospital. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 13, 183-186.
- Olagunju, A. T., Ogundipe, O. A., Lasebikan, V. O., Coker, A. O. y Asoegwu, C. N. (2016). Pattern of anxiety psychopathology experienced among postgraduate medical trainees. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 15, 25-32. doi:10.3329/bjms.v15i1.20497.
- Pereira-Lima, K., Loureiro, S. R. y Crippa, J. A. (2016). Mental health in medical residents: Relationship with personal, work-related, and sociodemographic variables. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38, 318-324. doi:10.1590/1516-4446-2015-1882.
- Saipanish, R. (2003). Stress among medical students in a Thai medical school. *Medical Teacher*, 25, 502-506. doi:10.1080/0142159031000136716.
- Salamero, M. y Baranda, L. (2018) Longitudinal study of health, lifestyles and working conditions of resident doctors of Catalonia. Barcelona: Fundación Galatea. Recuperado de <https://www.fgalatea.org/Upload/Documents/5/4/542.pdf>.
- Schwenk, T. L., Davis, L. y Wimsatt, L. A. (2010). Depression, stigma, and suicidal ideation in medical students. *JAMA*, 304, 1181-1190. doi:10.1001/jama.2010.1300.
- Smith, J. W., Denny, W. F. y Witzke, D. B. (1986). Emotional impairment in internal medicine house staff: Results of a national survey. *JAMA*, 255, 1155-1158. doi:10.1001/jama.1986.03370090077024.
- Støen Grotmol, K., Gude, T., Moum, T., Vaglum, P. y Tysen, R. (2013). Risk factors at medical school for later severe depression: A 15-year longitudinal, nationwide study (NORDOC). *Journal of Affective Disorders*, 146, 106-111. doi:10.1016/j.jad.2012.08.047.
- Talih, F., Warakian, R., Ajaltouni, J., Shehab, A. A. S. y Tamim, H. (2016). Correlates of depression and burnout among residents in a lebanese academic medical center: A cross-sectional study. *Academic Psychiatry*, 40, 38-45. doi:10.1007/s40596-015-0400-3.
- Tysen, R., Vaglum, P., Grønvold, N. T. y Ekeberg, Ø. (2000). The impact of job stress and working conditions on mental health problems among junior house officers. A nationwide Norwegian prospective cohort study. *Medical Education*, 34, 374-384. doi:10.1046/j.1365-2923.2000.00540.x.
- Tysen, R. y Vaglum, P. (2002). Mental health problems among young doctors: An updated review of prospective studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 10, 154-165. doi:10.1080/10673220216218.x.
- Tysen, R., Dolatowski, F. C., Røvik, J. O., Thorkildsen, R. E., Ekeberg, Ø., Hem, E. y Vaglum, P. (2007). Personality traits and types predict medical school stress: A six-year longitudinal and nationwide study. *Medical Education*, 41, 781-787. doi:10.1111/j.1365-2923.2007.02802.x.
- Zisook, S., Young, I., Doran, N., Downs, N., Hadley, A., Kirby, B., ... Tiamson-Kassab, M. (2016). Suicidal Ideation among students and physicians at a U.S. medical school: A Healer Education, Assessment and Referral (HEAR) Program Report. *OMEGA (United States)*, 74, 35-61. doi:10.1177/0030222815598045.

Instrumentos de medida del trastorno de juego en internet en adolescentes y jóvenes según criterios DSM-5: una revisión sistemática

Measurement instruments of online gaming disorder in adolescents and young people according to DSM-5 criteria: a systematic review

MÓNICA BERNALDO-DE-QUIRÓS*, MARTA LABRADOR-MÉNDEZ*, IVÁN SÁNCHEZ-IGLESIAS**, FRANCISCO J. LABRADOR*.

* Departamento de Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica, Universidad Complutense de Madrid.

** Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento, Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

La inclusión del Trastorno de Juego en Internet (TJI) en el DSM-5 ha generado polémica sobre su diagnóstico, no obstante parece necesario establecer un punto de corte claro para identificar cuando este juego excesivo se convierte en problemático. Esta identificación se hace especialmente difícil en adolescentes y jóvenes, entre los que suele ser frecuente la dedicación a este tipo de juegos. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar los instrumentos desarrollados para la evaluación del TJI en adolescentes y jóvenes desde su inclusión en el DSM-5. Se identificaron 13 estudios que incluían validaciones de 7 instrumentos de evaluación del TJI en adolescentes y jóvenes. Se describió cada instrumento y sus validaciones en distintos idiomas. En relación con revisiones previas, se observó una menor diversidad de instrumentos de evaluación, una reducción en el número de ítems y una forma de medida más uniforme, manteniéndose una alta consistencia interna y una buena validez de criterio. Sin embargo, siguen presentes los problemas referidos a la selección de muestras, la falta de estudios de sensibilidad y especificidad, y el establecimiento de puntos de corte y perfiles de jugadores. Se recomienda avanzar en el análisis de las cualidades psicométricas de los instrumentos, y su validación en distintos países para considerar las diferencias culturales y poder comparar la presencia de este problema.

Palabras clave: Evaluación, Medida, Trastorno de Juego en Internet (TJI), jóvenes y adolescentes, DSM-5.

Abstract

The inclusion of Internet Gaming Disorder (IGD) in the DSM-5 has generated controversy over its diagnosis, and it therefore seems necessary to establish a clear cut-off point to identify when excessive gaming becomes problematic. Such identification is especially difficult in adolescents and young people, who frequently dedicate a great deal of time to online games. The goal of this systematic review was to analyze the instruments developed to assess IGD in adolescents and young people since its inclusion in the DSM-5. We identified 13 studies which included validations of seven assessment instruments for IGD in adolescents and young people. Each instrument and its validations in different languages are described. In comparison to previous reviews, a lower diversity of assessment instruments, a reduction in the number of items and a more uniform form of measurement was observed, maintaining high internal consistency and good criterion validity. However, problems related to sample selection, the lack of sensitivity and specificity studies, and the establishment of cut points and profiles of gamers remain. Advances in the analysis of the psychometric qualities of the instruments and their validation in different countries are needed, and cultural differences should be considered in order to allow the prevalence of this problem to be compared.

Key Words: Assessment, Measurement, Internet Gaming Disorder (IGD), youth and adolescents, DSM-5.

Recibido: Enero 2019; Aceptado: Mayo 2019

Enviar correspondencia a:

Mónica Bernaldo-de-Quirós, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Campus de Somosaguas.

2822 Madrid.

E-mail: mbquiros@psi.ucm.es

La implicación de jóvenes y adolescentes en juegos en internet se ha asociado a consecuencias negativas personales, familiares y/o sociales como problemas de sueño (Lam, 2014), impacto en el bienestar (Scott y Porter-Armstrong, 2013), y mayor incidencia de problemas mentales y menor grado de auto-control (Dinh, Yasuoka, Poudel, Otsuka y Jimba, 2013). Un reciente meta-análisis estima que la prevalencia del Trastorno de Juego en Internet (TJI) se encuentra entre el 0,7 y el 15,6% (Feng, Ramo, Chan y Bourgeois, 2017), y en población de habla hispana un reciente estudio indicó un 10,9% de uso problemático de videojuegos y un 1,9% de dependencia (Pedrero et al., 2018).

Hasta la inclusión en el DSM-5 (APA, 2013) del TJI, los criterios utilizados para diagnosticar un problema de adicción al juego en internet en estudios empíricos se basaban en los criterios para diagnosticar el juego patológico, o en los criterios para la dependencia a sustancias. Así, en una revisión sistemática de estudios sobre el trastorno de juego en internet en niños y adolescentes entre el año 2000 y 2011, Kuss y Griffiths (2012) encontraron que en 18 estudios el diagnóstico se basó en los criterios de juego patológico, en tres en los criterios para la dependencia de sustancias, y en tres en criterios mixtos. Su inclusión en el DSM-5 supuso una aportación relevante, al establecer criterios normativos sobre lo que debe considerarse este trastorno. La clasificación incluye nueve criterios: (1) preocupación por jugar en internet; (2) síntomas de abstinencia; (3) tolerancia; (4) fracasos en los intentos de controlar la participación en juegos en internet; (5) pérdida de interés por hobbies previos y conducta de entretenimiento como resultado de, y con la excepción de, juegos en Internet; (6) uso excesivo y continuado de juegos en internet a pesar de conocer los problemas psicosociales que acarrea; (7) ha engañado a familiares, terapeutas, u otras personas acerca de la cantidad de juego en Internet; (8) uso de los juegos de Internet como forma de escape o alivio de estados de ánimo negativos; y, (9) se han arriesgado o perdido relaciones interpersonales significativas, trabajo y oportunidades educativas o profesionales debido a la participación en juego en Internet. La persona tiene que cumplir al menos cinco de los nueve criterios en un periodo de 12 meses, aunque no se establecen niveles de severidad en función del número de criterios que se cumplan.

La propuesta del DSM-5 levantó polémica sobre la consideración del TJI como una adicción y su diagnóstico (Kuss, Griffiths y Pontes, 2017a, 2017b; Starcevic, 2017; Van Rooij y Kardefelt-Winther, 2017). A pesar de la alarma social, jugar a videojuegos constituye en la mayoría de los casos una práctica de ocio habitual, que solo en un reducido porcentaje de jugadores se convierte en un problema de salud y requiere ayuda profesional. No obstante, es importante que la comunidad científica y los profesionales convengan criterios y puntos de corte a la hora de abordar este proble-

ma, que permitan distinguir cuándo una persona juega de forma no problemática y cuándo está perjudicando su vida cotidiana. Sin embargo, se hace difícil establecer una frontera clara y precisa entre lo que es un juego adecuado, un juego excesivo y un juego problemático. En adolescentes y jóvenes, entre los que suele ser frecuente una dedicación monotemática al juego en Internet, esta distinción es especialmente difícil (Carbonell, Torres-Rodríguez y Fuster, 2016). De ahí el interés por disponer de instrumentos adecuados para su diagnóstico.

King, Haagsma, Delfabbro, Gradisar y Griffiths (2013) realizaron una revisión sistemática de instrumentos psicométricos utilizados para evaluar el TJI entre los años 2000 y 2012, con anterioridad al DSM-5. La Tabla 1 muestra un resumen de los 18 instrumentos de los que informaron. Las mayores fortalezas de los instrumentos eran: (a) su facilidad de aplicación, (b) relativa brevedad, (c) facilidad de puntuar y administrar; (d) alta consistencia interna (entre .70 y .96, si bien siete de los 18 instrumentos no informaban de ella), y (e) buena validez convergente (aunque cuatro no informaban de ella) con medidas relacionadas, tales como competencia social, competencia académica, impulsividad, búsqueda de sensaciones, agresividad, depresión, ansiedad, problemas de atención, dificultades de sueño, satisfacción con la vida, etc. En cuanto a su validez de criterio, definida como correlación positiva entre la severidad y/o número de síntomas y el tiempo dedicado a jugar a videojuegos, siete de los instrumentos mostraban correlaciones significativas, mientras que 11 no la evaluaban. Los autores constatan que, de estos 18 instrumentos, solo la *Problem Videogame Playing Scale (PVP)* (Salguero y Morán, 2002) sería capaz de evaluar el TJI abarcando los 9 criterios del DSM-5. Adicionalmente, la *Game Addiction Scale (GAS)* (Lemmens, Valkenburg y Peter, 2009), permitiría evaluar ocho de los nueve criterios.

Por otro lado, las revisiones de Kuss y Griffiths (2012) y King et al. (2013) señalaron, como principales problemas de los instrumentos de evaluación previos al DSM-5, las características de las muestras utilizadas y la falta de sensibilidad de las medidas.

En cuanto a las características de las muestras, Kuss y Griffiths (2012) indicaron que se trata de muestras pequeñas, específicas de una determinada edad o nacionalidad (lo que no permite la generalización a otras poblaciones), mixtas (que no pueden generalizarse a grupos específicos), y/o de conveniencia (básicamente personas que están especialmente motivadas a participar), y recomiendan la realización de estudios transculturales que permitan comparar los resultados en distintos contextos socioculturales. También King et al. (2013) señalaron que habitualmente se reclutan las muestras en Internet (solo un tercio lo han hecho a través de centros escolares), con los sesgos que esto supone. Recomiendan utilizar métodos aleatorios de selección para reclutar a los participantes de la población

Tabla 1. Instrumentos de Evaluación para el Trastorno de Juego en Internet, Previos a los Criterios DSM-5

Instrumento	País de origen	Idioma	N	Items	Formato (opciones)	Factores
Adaptación DSM-IV-TR juego patológico	EEUU	I	9995	10/11	Sí/No	2
Adaptación DSM-IV-TR dependencia sustancias	EEUU	I	516	7	Sí/No	2
Addiction Engagement Questionnaire	Reino Unido	I	482	24	Likert (7)	2
Compulsive Internet Use Scale (CIUS)	Países Bajos	I, A	3744	14	Likert (5)	5
Engagement Addiction Questionnaire	Reino Unido	I	404	19	Likert (6)	2
Exercise Addiction Inventory (adaptado)	Reino Unido	I	119	6	Likert (5)	-
Game Addiction Scales (GAS)	Países Bajos	I, A, N	3413	7/21	Likert (5)	7
Korean Internet Addiction Test (KIAS)	Corea del Sur	K	627	40	Likert (4)	7
Online Game Addiction Scale- Adolescents in Taiwan (OAST)	Taiwan	T	666	29	Likert (4)	4
Online Game Addiction Index (OGAI)	China	C, I	195	12	n.i.	3
Problem Videogame Playing (PVP) Scale	España	I, F, C	4988	9	Sí/No	7
Problematic Internet Use Scale (ISS-20)	Austria	A	468	20	Likert (6)	5
Problematic Internet Use Scale (POGU)	Corea del Sur	I, K	1422	20	n.i.	5
Problematic Online Gaming Questionnaire (POGQ)	Hungría	I	3415	18	Likert (5)	6
Video Game Addiction Test (VAT)	Países Bajos	I, A	2894	14	n.i.	5
Video Game Dependency Test (KFN-CSA-II)	Alemania	A	15168	14	Likert (4)	5
Young Internet Addiction Scale (YIAS)	EEUU	I, C, F, IT, TU	2025	8	Sí/No	5
Young Internet Addiction Test (YIAT)	EEUU	A, I, F, C	7874	20	Likert (5)	6

Nota. A = Alemán; AR = Árabe; C = Chino; F = Francés; I = Inglés; IT = Italiano; K = Coreano; N = Noruego; T = Taiwanés; TU = Turco. n.i. = no informado. Adaptado de King et al. (2013).

general y el desarrollo de manuales con normas estandarizadas de cada instrumento.

En lo referente a las cualidades de sensibilidad y especificidad, es complicado cumplir ambos requisitos. Es preferible que los instrumentos de *screening*, dirigidos a detectar posibles casos, sean altamente sensibles para identificar a todos los casos con trastorno, aun a riesgo de que se incrementen los falsos positivos. Por el contrario, para confirmar un posible diagnóstico es preferible instrumentos altamente específicos, para reducir la tasa de falsos positivos. King et al. (2013) recomiendan priorizar la sensibilidad en los estudios epidemiológicos y la especificidad para identificar casos clínicos a quienes administrar tratamiento. Kuss y Griffiths (2012) señalaron que es difícil juzgar, en los instrumentos de evaluación analizados en su revisión, si son suficientemente sensibles para determinar el nivel de adicción al juego de niños y adolescentes, o si son capaces de identificar a los adolescentes que no son adictos a los juegos online.

Finalmente, King et al. (2013) observaron que la mayor parte de los instrumentos (11 de 18) utilizaban escalas tipo Likert (en lugar de opciones de respuesta dicotómicas) con el fin de incrementar su sensibilidad, y problemas en la estandarización en su aplicación relacionados con la falta de manuales de referencia o precisión en los puntos de corte. Así, en algunos instrumentos se utilizaban diferentes

puntos de corte en distintos estudios, incluso cinco de ellos no aplicaban puntos de corte o no informaban al respecto.

Teniendo en cuenta este estado de la cuestión, el objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los instrumentos que se han desarrollado para la evaluación del TJI, en adolescentes y jóvenes, desde la inclusión de este trastorno en el DSM-5. En concreto, se analizarán las características de los instrumentos, las muestras utilizadas en su validación y sus cualidades psicométricas, considerando los cambios que se han detectado desde la publicación de los criterios DSM-5 para el TJI.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde enero de 2012 hasta mayo de 2018 en las bases de datos *PsycINFO*, *Academic Search Premier*, *PubMed* y *Web of Science*, utilizando los siguientes términos y operadores de lógica booleana: (video gam* OR online gam* OR internet gam* OR computer gam* OR internet OR internet use) AND (addict* OR problema* OR pathological OR excessive or compulsive OR disorder* OR dependen*) AND (measurement* OR psychometric* OR assesment), tratando de reproducir de esta forma la revisión sistemática de Kuss y Griffiths (2012). Las búsquedas fueron realizadas en el campo de palabra clave o MESH terms.

Los criterios de inclusión fueron: (a) que el tema principal del artículo fuera el instrumento de evaluación, (b) que se evaluara el TJI, (c) que incluyera como participantes a menores de edad, (d) que se tratara de un artículo original o estudio clínico y (e) que estuviera publicado en inglés o español. Los criterios de exclusión fueron (a) que el tema principal del artículo fuera el análisis de modelos explicativos o factores asociados o de riesgo del TJI, (b) que el instrumento evaluara la adicción a Internet en general sin incluir ningún apartado específico para el TJI, (c) que se incluyera solo a participantes mayores de 18 años, (d) que se tratara de una revisión sistemática, metanálisis o estudio de caso.

Los artículos fueron revisados por dos revisores independientes. La búsqueda bibliográfica se complementó con la consulta manual de las listas de referencia de los artículos seleccionados.

Resultados

Los parámetros de búsqueda utilizados arrojaron un total de 361 resultados, que incluían los siguientes resultados de cada base de datos: *PsycINFO* (85 resultados), *Academic Search Premier* (83 resultados), *PubMed* (71 resultados) y *Web of Science* (122 resultados).

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de la selección de artículos. Se localizaron 361 artículos a través de la estrategia de búsqueda en las bases de datos consultadas. Tras eliminar 190 registros duplicados, 171 artículos fueron sometidos a los criterios de inclusión y exclusión a través del título y abstract, de los cuáles 159 quedaron eliminados por no cumplir criterios, seleccionándose 12 para su análisis exhaustivo a través de una lectura completa. También fueron sometidos a los criterios de selección siete artículos más, seleccionados tras la consulta de las listas de referencia de los artículos seleccionados para su lectura completa. Finalmente, 13 artículos que cumplían los criterios fueron incluidos en la revisión.

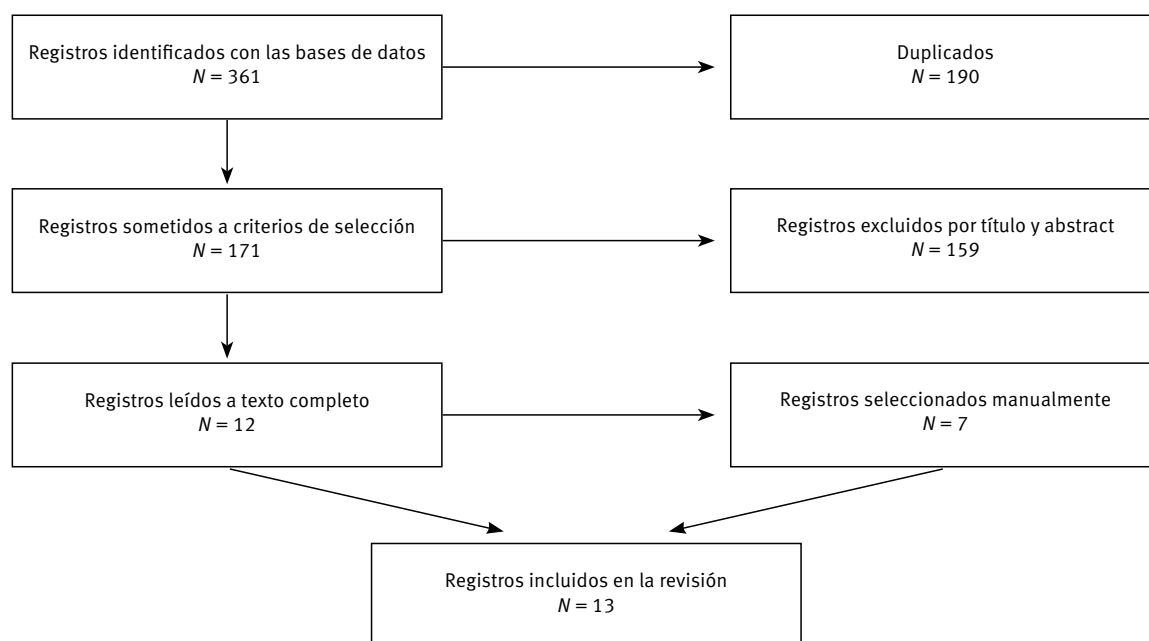


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de artículos.

La Tabla 2 resume los instrumentos de evaluación localizados en la revisión de artículos indicando su país de origen, idiomas en los que puede localizarse, número de ítems, opciones de respuesta y factores subyacentes. La Tabla 3 resume los estudios incluidos en la revisión, indicando el instrumento de referencia, estudios revisados, número de participantes, rango de edad de la muestra y propiedades psicométricas del instrumento, incluyendo, en el caso de que se haya evaluado: punto de corte, número de tipos de jugadores, sensibilidad, especificidad, y correlación con el tiempo dedicado a jugar. En total se lo-

calizaron siete instrumentos (ver tablas 2 y 3) que habían sido validados con adolescentes y/o jóvenes y que se describirán a continuación.

Internet Gaming Disorder Test (IGD-20)

El *IGD-20* consta de 20 ítems, que se responde en una escala Likert de 5 puntos correspondientes a: (1) totalmente en desacuerdo, (2) en desacuerdo, (3) ni de acuerdo ni en desacuerdo, (4) de acuerdo, y (5) totalmente de acuerdo. Fue desarrollado por Pontes, Király, Demetrovics y Griffiths (2014) como un instrumento válido y preciso para

Tabla 2. *Instrumentos de Evaluación para el Trastorno de Juego en Internet Incluidos en la Revisión*

Instrumento	País de origen	Idioma	Ítems	Formato (opciones)	Factores
IGD-20	Reino Unido	I	20	Likert (5)	6
		ES, AR	20	Likert (5)	1
IGDS9-SF	Reino Unido	I, E, PO, IT, PE, TU, P	9	Likert (5)	1
POGQ	Hungría	I	18	Likert (5)	6
POGQ-SF	Hungría	I	12	Likert (5)	6
VAT	Países Bajos	A, PO	14	Likert (5)	1
C-VAT 2.0	Países Bajos	A	14	Sí/No	n.e.
IGD Scale	Países Bajos	A	27	Sí/No	1
				Likert (5)	
			9	Sí/No	1
				Likert (5)	

Nota. A = Alemán; AR = Árabe; E = Esloveno; ES = Español; I = Inglés; IT = Italiano; TU = Turco; P = Polaco; PE = Persa; PO = Portugués. n.e. = No evaluado.

Tabla 3. *Características y Propiedades Psicométricas de los Instrumentos de Evaluación*

Instrumento	Estudios revisados	N	Edad evaluada	Puntos de corte	Tipos	Sensibilidad.	Especificidad	Consistencia Interna	Corr. tiempo
IGD-20	Pontes et al. (2014)	1003	16-58	71	5	96%	100%	,88	,77***
	Fuster et al. (2016)	1074	12-58	75	5	71%	99%	,87	,42**
	Hawi y Samaha (2017)	375	14-19	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	,915	,48***
IGDS9-SF	Pontes y Griffiths (2015)	1060	16-60	36	n.e.	n.e.	n.e.	,87	n.e.
	Pontes y Griffiths (2016)	509	10-18	5 de 9 criterios	n.e.	n.e.	n.e.	,87	,36***
	Pontes et al. (2016)	1071	12-16	5 de 9 criterios	n.e.	n.e.	n.e.	,93	,52***
	Monacis et al. (2017)	687	16	21	n.e.	86.1%	86%	,99	n.e.
	Wu et al. (2017)	2389	12-19	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	,90	n.i.
	Evren et al. (2018)	1250	15-48	5 de 9 criterios	n.e.	n.e.	n.e.	,89	n.e.
	Schivinski et al. (2018)	3377	12-49	5 de 9 criterios	n.e.	n.e.	n.e.	,82	,36***
	Smohai et al. (2017)	1964	13	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	,92	n.e.
POGQ	Papai et al. (2013)	2774	15-16	32	3	96%	97%	,807	c ² , ***
VAT	Van Rooij et al. (2012a)	2894	13-16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	,93	n.e.
C-VAT 2.0	Van Rooij et al. (2017)	32	13-14	5 de 9 criterios	n.e.	91%	n.e.	n.e.	n.e.
IGD	Lemmens et al. (2015)	2444	13-40	5 de 9 criterios	3	66-87% ⁽¹⁾	72-98% ⁽¹⁾	,94, .93 ,97, .83	n.e.

Nota. Corr. = Correlación; * = p<.05; ** = p<.01; ***p<.001; n.e. = no evaluado; n.i. = no informado; (1) = valores mínimos y máximos de la sensibilidad/especificidad de los ítems.

evaluar el TJI, que incorporara los criterios diagnósticos del DSM-5 y que al mismo tiempo reflejara las seis dimensiones del modelo de adicción de Griffiths (2005). Estas seis dimensiones incluyen: prominencia, modificación del estado de ánimo, tolerancia, síntomas de abstinencia, conflicto, y recaída. Evalúa las actividades de *gaming* realizadas en la red y fuera de la red durante los últimos 12 meses.

Para la validación del instrumento original, Pontes et al. (2014) utilizaron una muestra de 1003 participantes mayores de 16 años, con una edad media de 26.5 años (DT= 8.2), reclutada a través de una encuesta incluida en foros

de *gaming*. Se confirmó la presencia de las seis dimensiones; se mostró fiable, con una buena consistencia interna; mostró validez de criterio, correlacionando significativamente con el tiempo dedicado a jugar a la semana y los criterios diagnósticos del DSM-5 ($r=.82$; $p<.001$). Se distinguieron cinco tipos de jugadores: (1) jugadores ocasionales, (2) jugadores regulares, (3) jugadores de bajo riesgo, (4) jugadores de alto riesgo, y (5) jugadores con trastorno. Tomando como criterio de oro el grupo de jugadores con TJI, se estableció el punto de corte en 71 con una sensibili-

dad del 96% y una especificidad del 100%. El instrumento original ha sido validado en español y en árabe.

La validación española del *IGD-20* (Fuster, Carbonell, Pontes y Griffiths, 2016) se llevó a cabo con una muestra de 1074 participantes de 12 a 58 años procedentes de distintos países de habla hispana de Europa y Latinoamérica, reclutados mediante un enlace en diferentes foros de *gaming*. La consistencia interna del instrumento fue de ,87; identificándose como en el estudio original seis factores, y mostrando una buena validez de criterio, con correlaciones significativas con las horas dedicadas a jugar a la semana ($r = ,42, p < ,010$) y la edad de los participantes ($r = -,12, p < ,01$). Como en la validación original, se identificaron cinco tipos o subgrupos de jugadores: (1) jugadores ocasionales, (2) jugadores regulares, (3) jugadores de bajo riesgo, jugadores de alto riesgo, y (5) jugadores con trastorno. Utilizando la clase jugadores con trastorno como criterio de oro se estableció el punto de corte en 75 con una especificidad del 99% y una sensibilidad del 71%.

La validación árabe (Hawi y Samaha, 2017) incluyó una muestra de 317 estudiantes de 14 a 19 años de ocho escuelas privadas del Líbano seleccionadas de forma aleatoria. El instrumento mostró una consistencia interna de ,915 y una buena validez de criterio, mostrando una correlación significativa con el tiempo empleado en jugar a videojuegos diariamente y en fines de semana. El análisis factorial sólo confirmó la existencia de un factor.

Internet Gaming Disorder Scale – Short Form (IGDS9-SF)

El *IGDS9-SF* es un instrumento breve de nueve ítems que cubren los nueve criterios diagnósticos del DSM-5, desarrollado por Pontes y Griffiths (2015). Su objetivo es valorar la severidad del TJI y sus efectos nocivos evaluando las actividades de juego realizadas en Internet y fuera de Internet durante los últimos 12 meses. Cada uno de los ítems se responde en una escala Likert de 5 puntos correspondientes a: (1) nunca, (2) raramente, (3) algunas veces, (4) a menudo, y (5) muy a menudo. Por tanto, las puntuaciones pueden ir de 9 a 45. Aunque el principal objetivo del instrumento no es diagnosticar el TJI sino evaluar su severidad y efectos nocivos en la vida del jugador, establecen un punto de corte en 36 puntos para diferenciar entre jugadores con y sin trastorno, que se correspondería con aquellos participantes que puntúan “a menudo” o “muy a menudo en todas las respuestas”. Al igual que en el caso del *IGD-20*, la validación del instrumento original (Pontes y Griffiths, 2015) se llevó a cabo con 1060 jugadores de habla inglesa con edades entre 16 y 60 años (edad media = 27 años, $DT = 9,02$). El instrumento mostró una consistencia interna de ,87, mostrando un único factor, y una buena validez de criterio con correlaciones significativas con el *IGD-20*, y el tiempo dedicado a jugar a la semana. Se han

realizado validaciones de este instrumento al portugués, esloveno, italiano, persa, turco y polaco.

La validación portuguesa (Pontes y Griffiths, 2016) se realizó con una muestra de 509 adolescentes y jóvenes de 10 a 18 años (con una edad media de 13 años, $DT = 1,64$) de una escuela superior del Algarve, seleccionados mediante un muestreo aleatorio en las clases de 6º a 9º grado. El punto de corte para considerar a un jugador con trastorno se estableció en el cumplimiento de más de cinco ítems respondidos como “muy a menudo”. Los análisis confirmaron la existencia de un único factor, con una consistencia interna de ,87, y una buena validez de criterio, con correlaciones significativas con el tiempo empleado en jugar diariamente y semanalmente, así como una buena validez nomológica, siendo predictor de depresión ($R^2 = ,17, p < ,001$), ansiedad ($R^2 = ,15, p = ,001$), y estrés ($R^2 = ,21, p < ,001$).

La validación eslovena (Pontes, Macur y Griffiths, 2016) se realizó con una muestra de 1071 adolescentes y jóvenes, de 8º grado, con un rango de edad 12 a 16 años (edad media de 13,44 años, $DT = ,59$), mediante un muestreo aleatorio estratificado en las 12 regiones de Eslovenia. Se estableció como punto de corte, como en la validación portuguesa, la presencia de cinco de los nueve criterios, considerándose presente cuando respondía “muy a menudo”. Los análisis confirmaron la existencia de un único factor. Además el instrumento mostró una consistencia interna excelente y una buena validez de criterio, mostrando correlaciones significativas con el tiempo dedicado a jugar diariamente y en fin de semana; así como una buena validez concurrente con la evaluación que los participantes hacían sobre su satisfacción con su vida ($r = -,11, p < ,001$) y con su salud mental ($r = -,12, p < ,001$).

La validación italiana (Monacis, De Palo, Griffiths y Sinatra, 2017) se realizó con una muestra de 687 participantes mayores de 16 años (con una edad media de 21,62 años, $DT = 3,9$) procedentes de escuelas de secundaria, universidades y foros de *gaming*. Los colegios y universidades fueron elegidos por conveniencia y dentro de los disponibles se seleccionaron aleatoriamente las clases que fueron evaluadas. Dentro de la muestra distinguen distintos grupos de edad: adolescentes ($n = 254$), con una edad entre 16 y 19; y jóvenes adultos ($n = 433$), con una edad superior a 19 años. Los análisis confirmaron la estructura unifactorial, así como una excelente consistencia interna. Así mismo, mostró una buena validez de convergente con el *Internet Addiction Test (IAT)* ($r = ,83, p < ,001$) y la versión breve de la *Gaming Addiction Scale (GAS-SF)* adaptada al italiano ($r = ,81, p < ,001$), y de criterio, mostrando una correlación significativa con la *Bergen Social Networking Addiction Scale (BSNAS)* ($r = ,76, p < ,001$), que fue elegida por utilizar los mismos seis criterios de adicción utilizados por la *IGDS9-SF*. Se estableció el punto de corte en 21 de acuerdo con el criterio de oro de la *GAS* de 21+, para distinguir entre

jugadores con y sin trastorno, mostrando una sensibilidad del 86,1% y una especificidad del 86%.

La validación persa (Wu, Lin, Årestedt, Griffiths, Broström y Pakpour, 2017) se realizó con una muestra de 2389 estudiantes de 12 a 19 años (con una edad media de 15,6 años, $DT=1,2$) procedentes de 15 colegios seleccionados aleatoriamente de la ciudad de Qazvin (Irán), de los cuales, la mayor parte ($n = 2010$) repitieron la medida a las dos semanas. Los análisis confirmaron la estructura unifactorial del instrumento, que mostró una excelente consistencia interna y una adecuada fiabilidad test-retest de ,87, y validez de criterio, mostrando correlaciones significativas con el tiempo empleado en jugar online a la semana ($\beta = ,66, p < ,001$) y con las medidas de depresión ($\beta = ,14, p < ,001$), ansiedad ($\beta = ,15, p < ,001$) y estrés ($\beta = ,10, p < ,001$).

La validación turca (Evren, Dalbudak, Topcu, Kutlu, Evren y Pontes, 2018) se realizó con una muestra de 1250 participantes de 15 a 48 años (con una edad media de 21,8 años, $DT=3,42$) procedentes de la universidad de Ankara, la base de datos de una compañía de Estambul de acontecimientos deportivos, y jugadores turcos de foros de *gaming*. Se confirmó la estructura unifactorial del instrumento, que mostró una buena consistencia interna; adecuada validez de criterio, con una correlación significativa con media del tiempo empleado en Internet el último año; y validez convergente, con correlaciones significativas con la *Young's Internet Addiction Test - Short Form (YIAT-SF)* ($r = ,46, p < ,001$), y la *Internet Gaming Disorder Scale (IGDS)* (Lemmens et al., 2015) ($r = ,77, p < ,001$).

La validación polaca (Schivinski, Brzozowska-Woś, Buchanan, Griffiths y Pontes, 2018) se realizó con una muestra de 3377 participantes de 12 a 49 años (con una edad media de 20), de los cuáles el 21% estaban entre 12 y 16 años, y el 69,2% entre 17 y 25 años. Procedían de diferentes foros de *gaming*, y para ser incluidos en el estudio tenían que haber jugado al menos una vez en el último año. Los análisis confirmaron la estructura unifactorial del instrumento, que mostró una adecuada consistencia interna; y validez criterio, con correlaciones significativas con el tiempo medio empleado en jugar los días de diario ($\beta = ,08, p = ,001$), y de fin de semana ($\beta = ,36, p = ,001$), y con el tiempo medio empleado en una sesión de videojuegos ($\beta = ,09, p = ,001$).

Problematic Online Gaming Questionnaire (POGQ)

Demetrovics et al. (2012) desarrollaron un instrumento de 26 ítems, que se responden en una escala Likert de 5 puntos, de nunca a siempre/casi siempre. Su objetivo es detectar problemas relacionados con el juego online, basados en una revisión de la literatura y entrevistas con jugadores, que probaron en una muestra, exclusivamente de adultos, reclutados a través de las 18 páginas web de videojuegos de Hungría. De los 26 ítems originales se retuvieron 18 que se organizaban en seis dimensiones preocu-

pación, sobreuso, inmersión, aislamiento social, conflictos interpersonales, y síntomas de síndrome de abstinencia. Se estableció el punto de corte en 65, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%. Se identificaron 4 tipos de jugadores: por debajo de la media, jugadores de bajo riesgo de uso problemático, jugadores de riesgo medio de uso problemático, y jugadores de alto riesgo de uso problemático.

Dado que este instrumento solo se había probado con jugadores online adultos, Smohai et al. (2017) lo aplicaron a jugadores en red y fuera de la red, con una muestra de 1964 adolescentes, estudiantes de secundaria de 13 años procedentes de 47 colegios de 33 ciudades de Hungría que hubieran jugado al menos una vez en el último mes. Los coeficientes de consistencia alfa de Cronbach de las distintas dimensiones oscilaron entre ,75 (para la dimensión de preocupación) y ,86 (para la dimensión de síntomas de síndrome de abstinencia), obteniendo una consistencia interna para el total de la escala de ,92. Sin embargo, no ofrecen datos sobre la validez del instrumento.

Problematic Online Gaming Questionnaire – Short Form (POGQ-SF)

Papay et al. (2013) desarrollaron una forma abreviada del *POGQ* seleccionando los dos ítems que tenían más carga de cada factor. De esta forma el *POGQ-SF* se compone de 12 ítems que cubren las seis dimensiones del *POGQ*. Cada ítem se responde en una escala tipo Likert de 5 puntos donde: 1, nunca; 2, raramente; 3, ocasionalmente; 4, a menudo; y 5, siempre.

Aplicaron el instrumento a una muestra de 2774 estudiantes de escuela secundaria general y vocacional, de grados 9 y 10, que se correspondería con una edad de 15 a 16 años. La edad media de los participantes fue de 16,4 años ($DT=,87$). Se seleccionó a aquéllos que habían jugado a videojuegos online al menos una vez el último mes. Se confirmaron las seis dimensiones y se identificaron tres tipos de jugadores: por debajo de la media, de bajo riesgo de uso problemático, y de alto riesgo de uso problemático. Considerando la pertenencia a la clase de alto riesgo como criterio de oro se estableció el punto de corte en 32, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 97%. El instrumento mostró una buena consistencia interna; y validez, ya que los jugadores de alto riesgo mostraron una mayor probabilidad de jugar más de cinco horas diarias ($\chi^2 = 133,6, p < ,001$), puntuaciones mayores en depresión, medidas a través de la Escala de Depresión (*CES-D*) ($\chi^2 = 54,5, p < ,001$), y más bajas en autoestima, medida a través de la Escala de autoestima de Rosenberg (*RSES*) ($\chi^2 = 33,9, p < ,001$).

Videogame Addiction Test (VAT)

El VAT es una adaptación directa de los ítems de la *Compulsive Internet Use Scale (CIUS)* para referirse específica-

mente a jugar a videojuegos. Consta de 14 ítems con los siguientes componentes: pérdida de control, conflicto, preocupación/prominencia, afrontamiento/modificación del estado de ánimo y síntomas de síndrome de abstinencia. Cada ítem se responde en una escala tipo likert de 5 puntos donde: 0, nunca; 1, raramente; 2, algunas veces; 3, a menudo; y 4, muy a menudo. Se utiliza en los ítems el término jugar de forma genérica, en lugar de jugar online. Aunque ese estudio es anterior a la aparición del DSM-5, se incluye porque es el que da origen al cuestionario que se utiliza en estudios posteriores o como punto de partida para el desarrollo de otros instrumentos (*C-VAT 2.0*).

Van Rooij, Schoenmakers, Van den Eijnden, Vermulst y Van de Mheen (2012a) aplicaron el instrumento a una muestra de 2894 alumnos de 10 escuelas de secundaria de los Países Bajos, de 13 a 16 años, con una edad media de 14,3 (DT=1,0). El instrumento mostró una estructura factorial unidimensional; excelente consistencia interna; y validez de constructo, mostrando una relación significativa con la *GAS* ($r=.74, p<.001$) y la *CIUS* ($r=.61, p<.001$), y menores pero también significativas con estado de ánimo depresivo ($r=.29, p<.001$), autoestima negativa ($r=.22, p<.001$), soledad ($r=.29, p<.001$), ansiedad social ($r=.22, p<.001$) y tiempo empleado en jugar a videojuegos online a la semana ($r=.37, p<.001$).

Este cuestionario ha sido validado en Brasil adaptándolo a lengua portuguesa (Lemos, Cardoso y Sougey, 2016), sin embargo no se incluirá en la presente revisión por incluir exclusivamente a participantes mayores de edad, estudiantes universitarios.

Clinical Videogame Addiction Test (C-VAT 2.0)

El *C-VAT 2.0* es un instrumento de evaluación administrado por el clínico desarrollado para identificar y diagnosticar la adicción al videojuego en población clínica. Es una adaptación del *C-VAT* (Van Rooij, Van Duin, Frielink, Defuentes-Merillas y Schoenmakers, 2012b), a los criterios del DSM-5. Consta de 3 preguntas sobre los hábitos de jugar a videojuegos, 11 preguntas con formato de respuesta dicotómico (Sí / No) sobre síntomas del TJI en el último año (incluyen nueve preguntas que cubren los nueve criterios del DSM-5 para el Trastorno de juego en Internet y dos más referidas a *craving* y problemas de salud), y una tabla breve de recomendaciones para establecer problemas comórbidos.

Van Rooij, Schoenmakers y Van de Mheen (2017) validaron el instrumento con una muestra de 32 pacientes de 13 a 23 años, en tratamiento por trastorno de jugar a videojuegos. El punto de corte utilizado para establecer el diagnóstico es 5/9, tal y como es sugerido por el DSM-5, con una sensibilidad del 91%. De los 32 pacientes, 27 tenían como diagnóstico principal el trastorno de jugar a videojuegos mientras que para los otros 5 casos era un trastorno secundario. Además tenían otros trastornos comórbidos,

que incluían depresión, problemas de ansiedad, hiperactividad y trastorno del desarrollo.

Internet Gaming Disorder Scale (IGDS)

Lemmens, Valkenburg y Gentile (2015) desarrollaron un instrumento en alemán de 27 ítems en el que cada criterio DSM se mide a través de tres ítems que representan distintos aspectos centrales del criterio utilizando términos sinónimos o haciendo ligeros cambios en la redacción. Cuenta con dos versiones, una que se responde de forma dicotómica (sí / no), y otra en la que cada ítem se responde en una escala tipo Likert de seis puntos: (0) nunca, (1) 1 a 4 veces en el último año, (2) 5 a 11 veces en el último año, (3) 1 a 3 veces en el último mes, (4) 1 o más veces a la semana, (5) todos los días o casi todos los días.

La escala se validó con una muestra de 1912 adolescentes y adultos de habla alemana ($n = 989$ para la versión dicotómica y $n = 923$ para la versión tipo Likert) de los Países Bajos, de 13 a 40 años, con una edad media de 24,8 (DT=8,1) y 24,4 (DT=7,6) años respectivamente. Establecieron tres grupos de edad: adolescentes ($n = 922$) de 13 a 20 años, con una edad media de 17,6 (DT=2,2); jóvenes adultos ($n = 568$) de 21 a 30 años, con una edad media de 25,1 (DT=2,8); y adultos medios ($n = 425$) de 31 a 40 años, con una edad media de 35,9 (DT=2,8).

El instrumento mostró una elevada consistencia interna en ambas versiones. Para poder construir una versión abreviada se seleccionó el ítem con mayor carga de cada criterio, que mostró también alta consistencia interna, de ,97 para la versión tipo likert, y ,83 para la versión dicotómica. Ambas escalas (27 y 9 ítems respectivamente) mostraron una adecuada validez de criterio, mostrando una correlación significativa de pequeña a moderada con tiempo empleado en jugar a videojuegos, soledad, autoestima y conducta prosocial; y altas con conducta agresiva. Sin embargo la versión dicotómica mostraron una mayor validez de criterio que la versiones tipo Likert porque estas últimas no mostraban correlaciones significativas con la satisfacción vital, que sí aparecían en las versiones dicotómicas. Utilizaron la versión dicotómica de nueve ítems para diagnosticar el TJI adoptando como punto de corte 5 de los 9 criterios, tal y como se recomienda en el DSM-5. Identificaron tres tipos de jugadores: jugadores normales, jugadores de riesgo, y jugadores con trastorno. De acuerdo al análisis de clases, los autores sugieren que sería adecuado subir a 6 los criterios que deben reunir con el fin de evitar el sobrediagnóstico. Se examinó la sensibilidad y especificidad para cada uno de los criterios diagnósticos utilizando el criterio de 5 o más del DSM-5 y el criterio de 6 o más del análisis de clases tomando como referencia los jugadores con trastorno. Aunque ambos mostraron alta especificidad y adecuada sensibilidad, el diagnóstico teniendo en cuenta 6 o más criterios mostró una sensibilidad mayor.

Discusión

El objetivo principal de esta revisión sistemática ha sido realizar un análisis de los instrumentos desarrollados para la evaluación de los problemas de juego en internet en adolescentes y jóvenes, desde la publicación de los criterios DSM-5 del TJI. A continuación se analizan los cambios detectados en las características de los instrumentos, muestras utilizadas para su validación, y propiedades psicométricas.

Características de los Instrumentos

En la actualidad hay una menor diversidad de instrumentos; de los 18 instrumentos localizados en la revisión de King et al. (2013), se han reducido a siete instrumentos. También se han observado diferencias en los contenidos de evaluación. Mientras que anteriormente, en muchos casos, se referían a la evaluación de la adicción a Internet en general, en la actualidad se centran en la evaluación del TJI.

Con anterioridad a la publicación de los criterios DSM-5, los instrumentos utilizados eran de corte más general, midiendo la adicción a Internet, y su lugar de origen solía ser Estados Unidos. Sin embargo, en la actualidad, el desarrollo de nuevos instrumentos, ya centrados en el uso problemático de videojuegos se concentra en el Reino Unido, Hungría y los Países Bajos. Es de señalar que solo han sido validados en otros países los instrumentos desarrollados en el Reino Unido, siendo el *IGDS9-SF* el instrumento más utilizado, con un mayor número de traducciones a distintos idiomas y validaciones. Hay que considerar que los instrumentos desarrollados en los Países Bajos han sido desarrollados en alemán y algunos de los artículos no se encuentran en inglés.

En general, como ocurría anteriormente, con la excepción del *C-VAT 2.0*, se trata de medidas de autoinforme. Sin embargo, ha variado su longitud, pasando de una mayor heterogeneidad en su longitud, que iba de siete a 40 ítems, a instrumentos más breves de entre nueve y 27 ítems, en los que se ha reducido a prácticamente la mitad el número de ítems empleados. En algunos casos se ha realizado una versión breve de los instrumentos originales, como en el caso del *POGQ*, que pasa de 18 a 12 ítems en el formato abreviado, y la *IGD Scale*, que pasa de 27 a 9 ítems.

El tipo de respuesta también es más homogéneo. Mientras que anteriormente se utilizaban prácticamente por igual los dos tipos de formatos, ahora tiende a utilizarse la escala tipo Likert, unificándose también los niveles de la escala (que antes oscilaba entre los cuatro y los siete puntos); en la actualidad, los ítems suelen responderse en una escala tipo Likert 5 puntos. Sólo la *IGD Scale*, en uno de sus formatos, se responde de forma dicotómica. El *C-VAT 2.0* también tiene un formato de respuesta dicotómica, pero en este caso tiene que ser completado por el clínico.

Características de las Muestras

Pocos estudios incluyen población joven y adolescente, una buena parte de los instrumentos se han desarrollado con población mayor de edad, a pesar de que el juego en internet es una actividad bastante frecuente en este tipo de población. Esta escasez es aún mayor si se consideran los estudios que utilizan exclusivamente adolescentes y jóvenes (Hawi y Samaha, 2017; Papay et al., 2013; Pontes y Griffiths, 2016; Pontes et al., 2016; Smohai et al., 2017; Van Rooij et al., 2012a; Wu et al., 2017). En ocasiones se utilizan edades heterogéneas para la validación de instrumentos, sin distinguir grupos de edad (Evren et al., 2018; Fuster et al., 2016; Van Rooij et al., 2017), si bien en algún caso al menos se menciona el número de participantes correspondiente a distintos grupos de edad o se realiza algún tipo de distinción (Monacis et al., 2017; Schivinski et al., 2018).

Igual que mencionaban Kuss y Griffiths (2012), y King et al. (2013), continúan los problemas relativos a la selección de las muestras: la utilización de muestras de conveniencia, como *links* en foros de *gaming* (Evren et al., 2018; Fuster et al., 2016; Schivinski et al., 2018) o la utilización de colegios disponibles y accesibles a los investigadores (Monacis et al., 2017; Pontes y Griffiths, 2016). Son escasas las muestras aleatorias, y en algunos casos se trata de muestras tomadas en una única ciudad (Hawi y Samaha, 2017; Wu et al., 2017). Los estudios aleatorios estratificados de todo un país suelen estar incluidos en proyectos más amplios de investigación y centrados en un único curso (Papay et al., 2013; Pontes et al., 2016; Smohai et al., 2017; Van Rooij et al., 2012a). Por otra parte, siguen siendo necesarios más estudios con población clínica; en este sentido solo se ha localizado el estudio de Van Rooij et al. (2017), con una muestra pequeña ($n = 32$) y de conveniencia.

Propiedades Psicométricas

En cuanto a su dimensionalidad, tres de los instrumentos evalúan un único factor (*IGDS9-SF*, *VAT*, *IGD Scale*) y tres valoran seis factores (*IGD-20*, *POGQ* y *POGQ-SF*) que suelen corresponderse con el modelo de adicción.

Los instrumentos muestran una excelente consistencia interna, incluso mejor que en los instrumentos previos, que va de ,82 a ,99, mostrándose en siete de los 13 estudios igual o superior a ,90. Así mismo, cuentan con una buena validez de criterio tomando generalmente como referencia horas de juego a la semana, distinguiendo en algunos casos las horas de juego diario y en fin de semana. Algunos estudios valoran también su convergencia con otras medidas como: instrumentos anteriores a la publicación de los criterios DSM-5 y que han demostrado su efectividad para medir el TJI o la adicción a Internet (Evren et al., 2018; Pontes et al., 2016; Van Rooij et al., 2012a); depresión, ansiedad, y estrés (Pontes y Griffiths, 2016; Wu et al., 2017); depresión y autoestima (Papay et al., 2013; Van Rooij et al., 2012a); soledad y ansiedad social (Van Rooij et al., 2012);

conducta agresiva (Lemmens et al., 2015); y satisfacción con su vida y salud mental (Pontes et al., 2016).

Sin embargo, solo tres estudios ofrecen información sobre especificidad y precisión diagnóstica del instrumento evaluado, y cuatro sobre sensibilidad. La menor puntuación en sensibilidad es para el *IGD-20* en su validación con adolescentes y jóvenes de habla hispana (71%), si bien hay que indicar que esto sucede porque los autores aumentan el punto de corte a 75, en lugar del punto de corte del instrumento original de 71 (en cuyo caso la sensibilidad sería del 96% como el instrumento original) a favor de una mayor especificidad y una mejor precisión diagnóstica (99%). El *POGQ-SF* es el instrumento que obtiene niveles mayores tanto en sensibilidad (96%) como en especificidad (97%), con una excelente precisión diagnóstica (97%). Puede ser que aquellos instrumentos que valoran más factores o dimensiones tengan una mayor sensibilidad y precisión diagnóstica.

Solo tres estudios ofrecen puntos de corte referidos a estudios empíricos, referidos al *IGD-20*, *IGDS9-SF* y *POGQ-SF*; en seis se trata de los puntos de corte recomendados por el DSM-5, y cinco no los especifican. Como ya se ha comentado, en el caso del *IGD-20* los puntos de corte son diferentes en muestra de habla hispana e inglesa, el punto de corte es ligeramente mayor en la validación española, lo que señala la importancia de considerar las variaciones culturales.

Por otra parte, es importante analizar el perfil de los jugadores y no solo el punto de corte. Sin embargo, solo tres estudios ofrecen información sobre el tipo de jugador: uno establece cinco perfiles de jugadores (*IGD-20*) y dos estudios hablan de tres tipos de jugadores (*POGQ-SF* y *IGD Scale*).

Conclusiones

La inclusión del TJI en el DSM-5, dentro del apartado de condiciones para un mayor estudio, es un primer paso para intentar establecer unos criterios unificados en la evaluación de este problema. De hecho, se han detectado cambios en relación a una menor heterogeneidad y una mayor brevedad de los instrumentos de medida, adaptándose en su mayor parte a los criterios DSM-5. La escala tipo Likert de 5 puntos es la forma de respuesta más utilizada, probablemente por su mayor sensibilidad, utilizándose las puntuaciones 4 y 5 para establecer la presencia del criterio diagnóstico del DSM-5. Por el contrario, el único instrumento localizado de corte clínico utiliza la forma dicotómica y el juicio clínico del terapeuta.

Los instrumentos que parecen tener una mayor difusión en el ámbito internacional son los desarrollados en el Reino Unido. El *IGDS9-SF* es el más utilizado, con un mayor número de traducciones a distintos idiomas y validaciones, sin embargo, falta un estudio más completo de sus cualidades psicométricas. En la mayor parte de sus validaciones

no se identifican distintos tipos de jugadores, falta establecer empíricamente puntos de corte fuera de los 5 de 9 recomendados por el DSM-5, analizar su especificidad, sensibilidad y precisión diagnóstica. Por otra parte, el *IGD-20* presenta la ventaja de poder analizar distintos perfiles de jugadores, aunque faltan traducciones y validaciones en otros países. A pesar de que la validación en habla hispana es bastante completa, presenta la dificultad de que es uno de los instrumentos más largos y en algunos casos pueden existir problemas en la comprensión de algunos ítems, en concreto los que se puntúan de forma invertida (p.ej. "Nunca juego a videojuegos para sentirme mejor").

Esta revisión sistemática no está exenta de problemas. En primer lugar solamente se tuvieron en cuenta los instrumentos publicados en inglés y castellano, por lo que se pudo pasar por alto alguna publicación en alemán o de países asiáticos. Por otra parte, la escasez de publicaciones utilizando muestras de jóvenes y adolescentes ha llevado a tener que incluir algunos estudios en los que no se llega a discriminar la respuesta en función de la edad de los participantes.

Para el futuro desarrollo de instrumentos de medida del TJI se debería tener en cuenta un estudio completo de las cualidades psicométricas de los instrumentos que incluya su sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica y puntos de corte que permitan establecer diferentes tipos de jugadores estableciendo sus niveles de riesgo. De cara a la detección del problema en grandes poblaciones y a la aplicación de programas de prevención en centros escolares, sería recomendable utilizar un instrumento breve de autoinforme que sea altamente sensible y, tras su detección, una prueba altamente específica que reduzca los falsos positivos y confirme un diagnóstico en el que intervenga el juicio clínico. El acceso a los instrumentos y a los autores de los mismos a través de páginas web parece una estrategia adecuada para una mejor comunicación y colaboración entre investigadores y profesionales a nivel internacional como es el caso de los instrumentos desarrollados en el Reino Unido.

Reconocimientos

Este estudio se realizó con el proyecto PSI2016-75854-P del Ministerio de Economía y Competitividad.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en ningún aspecto de esta investigación.

Referencias

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5®) (5th ed.).

- American Psychiatric Publishing. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- Carbonell, X., Torres-Rodríguez, A. y Fuster, H. (2016). El potencial adictivo de los videojuegos. En: E. Echerburua (Ed.), *Abuso de Internet: ¿antesala para la adicción al juego de azar on-line?* (pp. 83-103). Madrid: Pirámide.
- Demetrovics, Z., Urbán, R., Nagygyörgy, K., Farkas, J., Griffiths, M. D., Pápay, O. y Oláh, A. (2012). The development of the Problematic Online Gaming Questionnaire (POGQ). *PLoS One*, 7, e36417. doi:10.1371/journal.pone.0036417.
- Dinh, T. S., Yasuoka, J., K. C., Poudel, K. C., Otsuka, K. y Jimba, M. (2013). Massively multiplayer online role-playing games (MMORPG): Association between its addiction, self-control and mental disorders among young people in Vietnam. *International Journal of Social Psychiatry*, 59, 570-577. doi:10.1177/0020764012445861.
- Evren, C., Dalbudak, E., Topcu, M., Kutlu, N., Evren, B. y Pontes, H.M. (2018). Psychometric validation of the Turkish nine-item Internet Gaming Disorder Scale – Short Form (IGDS9-SF). *Psychiatry Research*, 265, 349-354. doi:10.1016/j.psychres.2018.05.002.
- Feng, W., Ramo, D.E., Chan, S.R. y Bourgeois, J.A. (2017). Internet gaming disorder: Trends in prevalence 1998-2016. *Addictive Behaviors*, 75, 17-24. doi:10.1016/j.addbeh.2017.06.010.
- Fuster, H., Carbonell, X., Pontes, H.M. y Griffiths, M.D. (2016). Spanish validation of the Internet Gaming Disorder-20 (IGD-20) Test. *Computers in Human Behaviors*, 56, 215-224. doi:10.1016/j.chb.2015.11.050.
- Griffiths, M. D. (2005). A “components” model of addiction within a biopsychosocial framework. *Journal of Substance Use*, 10, 191-197. doi:10.1080/14659890500114359.
- Hawi, N. S. y Samaha, M. (2017). Validation of the Arabic version of the Internet Gaming Disorder-20 test. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 20, 268-272. doi:10.1089/cyber.2016.0493.
- King, D. L., Haagsma, M. C., Delfabbro, P. H., Gradisar, M. y Griffiths, M. D. (2013). Toward a consensus definition of pathological video-gaming: A systematic review of psychometric assessment tools. *Clinical Psychology Review*, 33, 331-342. doi:10.1016/j.cpr.2013.01.002.
- Kuss, D. J. y Griffiths, M. D. (2012). Internet gaming addiction: a systematic review of empirical research. *International Journal of Mental Health Addiction* 10, 278-296. doi:10.1007/s11469-011-9318-5.
- Kuss, D. J., Griffiths, M. D. y Pontes, H. M. (2017a). Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field. *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 103-109. doi:10.1556/2006.5.2016.062.
- Kuss, D. J., Griffiths, M. D. y Pontes, H. M. (2017b). . DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Some ways forward in overcoming issues and concerns in the gaming studies field. Response to the commentaries. *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 133-141. doi:10.1556/2006.6.2017.032.
- Lam, L. T. (2014). Internet gaming addiction, problematic use of the internet, and sleep problems: a systematic review. *Current Psychiatry Reports*, 16, 444. doi:10.1007/s11920-014-0444-1.
- Lemmens, J. S., Valkenburg, P. y Peter, J. (2009). Development and validation of a game addiction scale for adolescents. *Media Psychology*, 12, 77-95. doi:10.1080/15213260802669458.
- Lemmens, J. S., Valkenburg, P. M. y Gentile, D. A. (2015). The Internet Gaming Disorder Scale. *Psychological Assessment*, 27, 567-582. doi:10.1037/pas0000062.
- Lemos, I. G., Cardoso, A. y Sougey, E. B. (2016). Cross-cultural adaptation and evaluation of the psychometric properties of the Brazilian version of the Video Game Addiction Test. *Computers in Human Behavior*, 55, 207-213. doi:10.1016/j.chb.2015.09.019.
- Monacis, L., De Palo, V., Griffiths, M. D. y Sinatra, M. (2017). Validation of the Internet Gaming Disorder Scale – Short-Form (IGDS9-SF) in an Italian-speaking sample. *Journal of Behavioral Addictions*, 5, 1-8. doi:10.1556/2006.5.2016.083.
- Pedrero, E.J., Ruiz, J.M., Rojo, G., Llanero, M., Pedrero, J., Morales, S. y Puerta, C. (2018). Information and Communications Technologies (ICT): Problematic use of Internet, video games, mobile phones, instant messaging and social networks using MULTICAGE-TIC. *Adicciones*, 30, 19-32. doi:10.20882/adicciones.806.
- Pápay, O., Urbán, R., Griffiths, M. D., Nagygyörgy, K., Farkas, J., Kökönyei, G., ... Demetrovics, Z. (2013). Psychometric properties of the problematic online gaming questionnaire short-form and prevalence of problematic online gaming in a national sample of adolescents. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 16, 340-348. doi:10.1089/cyber.2012.0484.
- Pontes, H. M., Király, O., Demetrovics, Z. y Griffiths, M. D. (2014). The conceptualization and measurement of DSM-5 Internet Gaming Disorder: The development of the IGD-20 Test. *PLoS One*, 9, e110137. doi:10.1371/journal.pone.0110137.
- Pontes, H. M. y Griffiths, M. D. (2015). Measuring DSM-5 Internet Gaming Disorder: development and validation of a short psychometric scale. *Computers in Human Behavior*, 45, 137-143. doi:10.1016/j.chb.2014.12.006.
- Pontes, H. M. y Griffiths, M. D. (2016). Portuguese validation of the Internet Gaming Disorder Scale-Short-Form. *CyberPsychology, Behavior & Social Networking*, 19, 288-293. doi:10.1089/cyber.2015.0605.
- Pontes, H. M., Macur, M. y Griffiths, M. D. (2016). Internet Gaming Disorder among Slovenian primary schoolchildren: Findings from a nationally representative sample

- of adolescents. *Journal of Behavioral Addictions*, 5, 304-310. doi:10.1556/2006.5.2016.042.
- Salguero, R. A. T. y Moran, R. M. B. (2002). Measuring problem video game playing in adolescents. *Addiction*, 97, 1601-1606. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00218.x.
- Schivinski, B., Brzozowska-Woś, M., Buchanan, E. M., Griffiths, M. D. y Pontes, H. M. (2018). Psychometric assessment of the Internet Gaming Disorder diagnostic criteria: An Item Response Theory study. *Addictive Behaviors Reports*, 8, 176-184. doi:10.1016/j.abrep.2018.06.004.
- Scott, J. y Porter-Armstrong, A.P. (2013). Impact of multiplayer online role-playing games upon the psychosocial well-being of adolescents and young adults: Reviewing the evidence. *Psychiatry Journal*, 2013, 1-8. doi:10.1155/2013/464685.
- Smohai, M., Urbán, R., Griffiths, M. D., Király, O., Mirnics, Z., Vargha, A. y Demetrovics, Z. (2017). Online and offline video game use in adolescents: measurement invariance and problem severity, *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43, 111-116, doi:10.1080/00952990.2016.1240798.
- Starcevic, V. (2017). Internet gaming disorder: Inadequate diagnostic criteria wrapped in a constraining conceptual model: Commentary on: Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field (Kuss et al.). *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 110-113. doi:10.1556/2006.6.2017.012.
- Van Rooij, A. J., Schoenmakers, T. M., Van den Eijnden, R., Vermulst, A. A. y Van de Mheen, D. (2012a). Video Game Addiction Test: Validity and psychometric characteristics. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 15, 507-511. doi:10.1089/cyber.2012.0007.
- Van Rooij, A. J., Van Duin, L., Frielink, N., DeFuentes-Merillas, L. y Schoenmakers, T. M. (2012b). C-VAT: Clinical Video game Addiction Test. Een diagnostisch instrument voor het herkennen van gameverslaving in de klinische praktijk. *Tijdschrift Voor Orthopedagogiek, Kinderpsychiatrie En Klinische Kinderpsychologie (TOKK)*, 37, 139-152.
- Van Rooij, A. J. y Kardefelt-Winther, D. (2017). Lost in the chaos: Flawed literature should not generate new disorders: Commentary on: Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field (Kuss et al.). *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 128-132. doi:10.1556/2006.6.2017.015.
- Van Rooij, A. J., Schoenmakers, T. M. y Van de Mheen, D. (2017). Clinical validation of the C-VAT 2.0 assessment tool for gaming disorder: A sensitivity analysis of the proposed DSM-5 criteria and the clinical characteristics of young patients with 'video game addiction'. *Addictive Behaviors*, 64, 269-274. doi:10.1016/j.addbeh.2015.10.018.
- Wu, T. Y., Lin, C.-Y., Årestedt, K., Griffiths, M. D., Broström, A. y Pakpour, A. H. (2017). Psychometric validation of the Persian nine-item Internet Gaming Disorder Scale – Short Form: Does gender and hours spent online gaming affect the interpretations of item descriptions? *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 256-263. doi:10.1556/2006.6.2017.025.

Un estudio observacional no participante sobre el uso de máquinas tragaperras en el norte de España

A non-participant naturalistic observational study on the use of slot machines in northern Spain

ARIS GRANDE-GOSENDE*, VÍCTOR MARTÍNEZ-LOREDO*, EDUARDO GARCÍA-CUETO*, JOSÉ RAMÓN FERNÁNDEZ-HERMIDA*.

* Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo.

Aproximadamente un 1,5% de la población adulta presenta trastorno de juego patológico (JP) (Gowing et al., 2015), siendo las máquinas tragaperras una de las actividades de juego más adictivas (Calado y Griffiths, 2016). La reglamentación española permite a los restaurantes y bares operar máquinas de azar tipo B, existiendo más de 180,000 máquinas en España (Dirección General de Ordenación del Juego, 2016). Casi todos los locales de restauración tienen al menos una. A pesar de la preocupación por su alta accesibilidad hacia colectivos más vulnerables (menores, jugadores problemáticos), se desconoce el número de usuarios de máquinas de azar y sus características asociadas. Este estudio tiene como fin presentar, por primera vez, una estimación del uso de máquinas de azar a nivel poblacional y sus características asociadas.

Para la realización del estudio observacional no participativo, se llevó a cabo un muestreo aleatorizado por conglomerados bietápicos, usando los registros oficiales de locales de hostelería con licencia para operar máquinas de azar en Asturias. Los conglomerados se crearon teniendo en cuenta: zona geográfica (zonas costeras vs. de interior), ámbito (rural vs. urbano), sector económico (primario, secundario o terciario) y número de máquinas de azar por local (una vs. dos). Las zonas seleccionadas representaban el 66,05% de la totalidad de las máquinas de azar en Asturias: Oviedo, Gijón, Avilés, Ribadesella, Pravia, Pola de Siero y las cuencas mineras (Mieres, Langreo, La Felguera, Sama, Ciaño, Lada y Riaño). Se dividió cada zona en locales con una o dos máquinas. Según el número total de locales que

operaban máquinas de azar electrónicas (MAE) en cada conglomerado, se visitaron 55 locales de hostelería durante tres periodos temporales (mañana: 8-12h; tarde: 12-16h; noche: 16-22h). Siguiendo un estudio previo (Dirección de Juego y Espectáculos del Departamento de Interior del Gobierno Vasco, 2009), se realizó una sesión observacional de 60 minutos en cada local (165 sesiones en total) por parte de dos experimentadores nivel Máster especialmente entrenados para ello. No fue necesaria la aprobación del comité de ética dada la naturaleza observacional del estudio sobre la conducta manifiesta (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Se clasificó a los participantes por sexo y tres grupos de edad: < 18, 18-25, 26-35, 36-50, + 50 años de edad. Se estimó el consumo de bebidas (ninguna, bebida sin alcohol, bebida con alcohol o ambas) y el nivel de intoxicación alcohólica aparente. Se valoraron cinco índices de comportamiento de juego: Persistencia (juego persistente/intermitente), tiempo dedicado al juego sin pausa por ocasión, acompañamiento (solo/acompañado), cambio entre máquinas de azar en locales con dos máquinas, urgencia al acceder al local (acceso directo/tras pedir una bebida).

Se realizaron pruebas Chi-cuadrado con corrección de Bonferroni para analizar diferencias demográficas y de las conductas de juego. Para estimar la prevalencia del uso de máquinas de azar, se utilizaron los datos censales de cada una de las siete áreas seleccionadas (Instituto Nacional de Estadística, 2016), comprendiendo 622.663 (59,72%) del total de 1.042.608 habitantes en la región. Del total de 3.502 máquinas de azar en los espacios públicos, se inclu-

Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Julio 2019.

Enviar correspondencia a: Victor Martinez-Loredo

Unidad Clínica de Conductas Adictivas, Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo. Pza Feijoo s/n. 33003 Oviedo-España. Tel. +34 985 104189
E-mail: martinezlvictor@uniovi.es loredo@cop.es

yeron 74 (2,11%) en este estudio (38 máquinas de azar en locales con dos máquinas). Dada la naturaleza binaria de la variable observada con distribución binomial y varianza máxima de 0,25, el error máximo fue $\pm 1,08$ ($\alpha = .05$).

Se registraron a 89 usuarios durante el protocolo de observación (Tabla 1). Dada la prevalencia baja de usuarios menores de 25 años, se fusionaron los primeros dos grupos en una misma categoría: 18-35 años de edad ($n = 17$, 19,1%). Los resultados principales mostraron que mientras que era más probable que el grupo más joven jugara acompañado, el grupo de más edad acostumbraba jugar a solas ($\chi^2(2) = 10,34$, $p = ,006$, V de Cramer = ,34). También, era más probable que los jugadores solitarios apostasen con una mayor persistencia ($\chi^2(1) = 7,3$, $p = ,007$, $\Phi = ,33$).

Tabla 1. Características de la muestra de usuarios de máquinas de azar

Variables	n (%)
Sexo (hombre)	84 (94,4)
Edad	
18-25 años	2 (2,2)
26-35 años	15 (16,9)
50 o más años	26 (29,2)
Zona geográfica	
Oviedo	13 (14,6)
Gijón	20 (22,5)
Avilés	14 (15,7)
Ribadesella	2 (2,2)
Pravia	8 (9)
Pola de Siero	14 (15,7)
Cuencas mineras	18 (20,2)
Día de juego (día hábil)	46 (51,7)
Periodo de juego	
Mañana	33 (37,1)
Tarde	33 (37,1)
Noche	23 (25,8)
Tiempo dedicado al juego (minutos) ^a	89 (5)
Persistencia en el juego (persistente)	73 (82)
Acompañamiento (solo)	77 (86,5)
Cambio entre máquinas (no) ^b	46 (85,2)
Uso de MAE (tras pedir una bebida) ^c	64 (71,9)
Tipo de bebida ^d	
Ninguna	8 (9,2)
Sin alcohol	33 (37,9)
Con alcohol	46 (52,8)
Intoxicación alcohólica (no)	85 (95,5)

Nota. ^a Media. ^b Considerando solo los conglomerados con dos máquinas de azar. ^c 11 participantes omitidos debido a dificultades en el proceso observacional. ^d 2 participantes omitidos debido a dificultades en el proceso observacional. MAE = Máquina de azar electrónica.

En base a los usuarios observados y los habitantes registrados en cada zona, la prevalencia estimada del uso de máquinas de azar en Asturias fue de aproximadamente 44.637 jugadores (4,28% de la población total). Aunque la mayoría de los jugadores estimados residían en las dos ciudades más grandes (Gijón: $n = 7.285$; Oviedo: $n = 4.940$), Pravia (9,88%) y las cuencas mineras (8,56%) tuvieron las

proporciones más altas de jugadores de máquinas de azar per cápita. Oviedo tuvo la proporción más baja (2,62%). La mayoría de los usuarios eran hombres ($n = 42.129$, 94,38%) con edades de entre 26-35 años ($n = 4.969$, 6,13% de los residentes de esta franja de edad). Teniendo en cuenta sexo y edad, había más hombres en el grupo de 26-35 años ($n = 4.969$, 12,35% del total de residentes hombres en dicha franja de edad) y más mujeres en el grupo de 36-50 años ($n = 994$, 1,12% del total de residentes mujeres en dicha franja de edad).

De este estudio se derivan varias implicaciones a nivel preventivo. Un sinnúmero de estudios ha apuntado hacia la reducción del potencial adictivo de las MAE mediante la modificación de algunas características estructurales (Griffiths y Auer, 2012). La instalación de identificadores electrónicos personales para activar las máquinas de azar reduciría la accesibilidad a las MAE y prevendría sesiones prolongadas de juego (Rockloff, Donaldson y Browne, 2015). A la vez, se podría registrar datos relacionados con el juego y lanzar mensajes de retroalimentación (Monaghan, 2008). Otras estrategias preventivas ambientales recomendadas incluyen reducir el número de locales con licencia para operar las MAE según su ubicación cercana a colegios o centros de salud, o incluso someter las MAE a un monopolio estatal de juego (Rossow y Hansen, 2016).

Reconocimientos

Este estudio formó parte de un informe encargado por el Consejo del Juego del Principado de Asturias, y recibió apoyo de parte del Consejo de Salud del Principado de Asturias (FUO-205-17). La entidad financiadora no asumió papel alguno en el diseño, la recolección de datos o el análisis de los resultados de este estudio.

Conflicto de interés

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés.

Referencias

- Calado, F. y Griffiths, M. D. (2016). Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *Journal of Behavioral Addiction*, 5, 592-613. doi:10.1556/2006.5.2016.073.
- Dirección de Juego y Espectáculos del Departamento de Interior del Gobierno Vasco. (2009). *Estudio Sociológico sobre el Juego y sus Patologías y Conductas Adictivas en la Comunidad Autónoma de Euskadi*. Recuperado de <http://www.euskadi.eus/informacion/publicaciones-de-juego-y-espectaculos/web01-a2joko/es/>.

- Dirección General de Ordenación del Juego. (2016). *Memoria Anual 2016*. Madrid: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas.
- Gowing, L. R., Ali, R. L., Allsop, S., Marsden, J., Turf, E. E., West, R. y Witton, J. (2015). Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction*, 110, 904-919. doi:10.1111/add.12899.
- Griffiths, M. D. y Auer, M. (2012). The irrelevancy of game-type in the acquisition, development, and maintenance of problem gambling. *Frontiers in Psychology*, 3, 621. doi:10.3389/fpsyg.2012.00621.
- Instituto Nacional de Estadística. (2016). *Official Population Figures referring to revision of Municipal Register*. Recuperado de www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=2886&L=0.
- Monaghan, S. (2008). Review of pop-up messages on electronic gaming machines as a proposed responsible gambling strategy. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 6, 214-222. doi:10.1007/s11469-007-9133-1.
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. Recuperado de <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
- Rockloff, M. J., Donaldson, P. y Browne, M. (2015). Jackpot expiry: An experimental investigation of a new EGM player-protection feature. *Journal of Gambling Studies*, 31, 1505-1514. doi:10.1007/s10899-014-9472-3.
- Rossow, I. y Bang Hansen, M. (2016). Gambling and gambling policy in Norway—an exceptional case. *Addiction*, 111, 593-598. doi:10.1111/add.13172.

Capacidad discriminativa del deterioro funcional del Inventario de Personalidad DMS-5 Short Form en pacientes con trastorno por uso de sustancias

Discriminative capacity for functional impairment of the Personality Inventory for DSM-5 Short Form in patients with substance use disorder

ANA DE LA ROSA CÁCERES*, JUAN RAMÍREZ LÓPEZ**, FERMÍN FERNÁNDEZ CALDERÓN*,***, OSCAR M. LOZANO-ROJAS*,***, ENRIQUE MORALEDA-BARRENO*,***, CARMEN DÍAZ-BATANERO*,***.

* Departamento de Psicología Clínica y Experimental. Universidad de Huelva, Huelva, Spain; ** Servicio Provincial de Drogodependencias de Huelva, Huelva, Spain; *** Centro de Investigación en Recursos Naturales, Salud y Medio Ambiente (RENSMA). Universidad de Huelva, Huelva, Spain.

La literatura especializada muestra que los Trastornos de Personalidad (TP) presentan una alta comorbilidad con Trastorno por Uso de Sustancias (TUS). La mayor disfuncionalidad y peor respuesta terapéutica de pacientes comórbidos (Van Den Bosch y Verheul, 2007) apuntan la necesidad de evaluar la personalidad entre pacientes con TUS.

El Modelo Alternativo de Trastornos de Personalidad (MATP) propuesto en el DSM-5 propone la organización de los rasgos de personalidad de forma dimensional (Krueger y Markon, 2014). Uno de los instrumentos más empleados para evaluar este modelo es el Inventario de Personalidad DSM-5 (PID-5; Krueger, Derringer, Markon, Watson y Skodol, 2012). Se ha señalado necesario encontrar fórmulas que concilien las propuestas dimensionales con las decisiones categoriales de la práctica clínica (Alarcón, 2010). En este sentido, se han planteado puntos de cortes normativos del PID-5 que pretenden facilitar las decisiones clínicas (Gutiérrez et al., 2017; Samuel, Hopwood, Krueger, Thomas y Ruggero, 2013).

A pesar de los estudios que muestran relación entre las elevaciones en los rasgos y el desajuste funcional y psicosocial (Keeley, Flanagan y McCluskey, 2014), hasta la fecha, ningún estudio ha analizado la capacidad discriminativa del deterioro funcional del PID-5. Este trabajo analiza la sensibilidad y especificidad de cada una de las facetas para detectar deterioro funcional en un grupo de pacientes con

TUS. Además, se compara el uso de un criterio funcional y otro normativo para establecer los puntos de corte que representan un funcionamiento patológico en las facetas del MATP.

178 pacientes con TUS asistentes a centros de tratamiento ambulatorio de adicciones. Los hombres constituyeron el 82,6% de la muestra, con edad media de 41,28 años ($DE = 11,24$).

Se administró la versión en castellano del PID-5-Short Form (Díaz-Batanero, Ramírez-López, Domínguez-Salas, Fernández-Calderón y Lozano, 2019). La discapacidad funcional se evaluó con el cuestionario para la Evaluación de la Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS 2.0; Üstün et al., 2010).

Los instrumentos fueron administrados por un psicólogo con experiencia en la evaluación de pacientes 15 días después del comienzo del tratamiento. Este estudio fue aprobado por el comité ético de la Universidad de Huelva.

Se estimaron las curvas ROC usando una puntuación total en la WHODAS 2.0 > 25 como umbral para clasificar los pacientes con discapacidad moderada a extrema (Üstün et al., 2010). Se estimaron los puntos de corte, según el criterio funcional con el mejor balance entre sensibilidad y especificidad, fijando una especificidad mínima de ,70. Se compararon con los puntos de corte normativos, calculando las puntuaciones $T > 65$ (Gutiérrez et al., 2017).

Recibido: Junio 2019; Aceptado: Noviembre 2019.

Enviar correspondencia a: Carmen Díaz Batanero.

Dpto de Psicol. Clínica y Exper. Fac. de Educ., Psicol. y Cienc. de la Act. Física y Deporte. Campus del Carmen. Av. Fuerzas Armadas s/n, 21071 Huelva
E-mail: carmen.diaz@dpsi.uhu.es / Tel. 959218428. Fax 959219201.

El 35,4% de la muestra mostraron discapacidad moderada o extrema. Los valores AUC oscilan entre ,503 (95% IC = [,41, ,59]) (Búsqueda de atención) y ,787 (Depresión) (95% IC = [,71, ,86]) con un valor medio de ,657. Valores de AUC > ,7 fueron observados en: Anhedonia, Ansiedad, Depresión, Distractibilidad, Excentricidad, Irresponsabilidad, Perseveración y Sumisión. Sin embargo, seis facetas

no muestran capacidad discriminativa: Búsqueda de atención, Grandiosidad, Evitación de la intimidad, Manipulación, Afectividad restringida y Perfeccionismo rígido. Los puntos de corte usando el criterio funcional son superiores en las todas las facetas que resultan discriminativas del deterioro funcional respecto a los obtenidos según criterios normativos (excepto Sumisión y Asunción de riesgos).

Tabla 1. Resultados de los análisis ROC y puntos de corte estimados a través de los criterios normativos y de discapacidad funcional.

	AUC [CI95%]	p	Criterio funcional	Sensibilidad	Especificidad	Criterio normativo	Sensibilidad	Especificidad
Anhedonia	,744 [,66 - ,82]	<,001	1,87	,710	,722	1,25	,823	,583
Ansiedad	,770 [,70 - ,84]	<,001	2,37	,613	,765	1,78	,806	,574
Búsqueda de at.	,503 [,41 - ,59]	,949	0,87	,403	,722	1,49	,145	,835
Insensibilidad	,595 [,50 - ,68]	,036	0,62	,436	,748	0,64	,436	,748
Falsedad	,648 [,56 - ,73]	,001	0,87	,403	,739	1,02	,403	,774
Depresión	,787 [,71 - ,86]	<,001	1,12	,677	,765	0,95	,742	,696
Distractibilidad	,777 [,70 - ,84]	<,001	2,12	,677	,757	1,54	,855	,574
Excentricidad	,760 [,68 - ,83]	<,001	1,62	,678	,730	1,33	,726	,591
Labilidad emocional	,648 [,56 - ,73]	,001	2,12	,516	,722	2,03	,516	,722
Grandiosidad	,557 [,46 - ,64]	,209	0,87	,290	,782	1,24	,177	,896
Hostilidad	,688 [,60 - ,77]	<,001	1,62	,565	,765	1,56	,565	,765
Impulsividad	,642 [,55 - ,72]	,002	2,12	,403	,730	1,60	,758	,609
Evit. de la intimidad	,585 [,49 - ,67]	,078	1,87	,387	,765	1,15	,468	,643
Irresponsabilidad	,702 [,62 - ,78]	<,001	1,37	,532	,801	0,92	,774	,487
Manipulación	,574 [,48 - ,66]	,105	0,87	,355	,735	1,27	,226	,878
Disreg. Perceptiva	,635 [,54 - ,72]	,003	0,87	,403	,774	0,87	,403	,774
Perseveración	,713 [,63 - ,79]	,001	1,87	,565	,747	1,54	,662	,661
Afectividad restringida	,543 [,45 - ,63]	,346	1,62	,355	,725	1,41	,516	,614
Perfeccionismo ríg.	,574 [,48 - ,66]	,106	1,62	,339	,713	1,82	,290	,791
Asunción de riesgos	,631 [,54 - ,72]	,004	1,12	,532	,703	1,65	,323	,896
Ins. por separación	,677 [,59 - ,75]	<,001	2,12	,435	,774	1,61	,677	,643
Sumisión	,703 [,62 - ,78]	<,001	1,12	,548	,765	1,47	,468	,861
Susplicia	,669 [,58 - ,75]	<,001	1,62	,468	,713	1,30	,629	,609
Creencias y experiencias inusuales	,639 [,55 - ,72]	,002	1,62	,3556	,783	1,03	,581	,574
Retraimiento	,684 [,60 - ,76]	<,001	1,62	,532	,735	1,23	,597	,835

Los resultados muestran que el PID-5 tiene buena capacidad discriminativa de la disfuncionalidad evaluada por el WHODAS 2.0 en la mayoría de facetas. Estudios previos han mostrado esta relación, particularmente en las dimensiones Comprensión y comunicación, Relaciones y Participación en sociedad (Díaz-Batanero et al., 2019; Keeley et al., 2014). Se observa mayor capacidad discriminativa en las facetas vinculadas a la afectividad negativa, dimensión asociada a mayores niveles de patología y disfuncionalidad (Watson, Stasik, Ro y Clark, 2013). Por el contrario, las facetas Búsqueda de atención, Insensibilidad, Grandiosidad, Hostilidad, Impulsividad, Evitación de la Intimidad, Mani-

pulación, Afectividad restringida y Perfeccionismo rígido no presentan capacidad discriminativa. Congruentemente, trabajos previos encontraron que Búsqueda de atención, Grandiosidad, Afectividad restringida, Evitación de la intimidad y Perfeccionismo rígido mostraban menores diferencias entre muestras clínicas y comunitarias (Gutiérrez et al., 2017).

17 de las 25 facetas muestran puntos de corte usando criterio funcional superiores a los obtenidos con criterios normativos y racionales (Samuel et al., 2013). Globalmente, se podría sugerir que el uso de criterios normativos sería más adecuado para estudios epidemiológicos poblacio-

nales. Sin embargo, los criterios funcionales podrían ser más útiles en muestras clínicas, permitiendo a los terapeutas planificar tratamientos más específicos para los trastornos que causan una mayor discapacidad funcional de los pacientes.

La evaluación del desajuste funcional exclusivamente con auto-informes puede suponer una limitación. Un uso óptimo de múltiples fuentes de datos podría mejorar la predicción del comportamiento en la evaluación psicopatológica y funcional. Estudios futuros deberían complementar los datos obtenidos con información provista por otros informantes cercanos.

Reconocimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto “Estudio longitudinal sobre el efecto del tratamiento en la recuperación de la función ejecutiva en pacientes con adicción al alcohol y cocaína: implicaciones sobre los resultados del tratamiento” del Plan Nacional sobre Drogas (Q7150008F-2016/034).

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

- Alarcón, R. D. (2010). Hacia nuevos sistemas de diagnóstico: proceso, preguntas y dilemas. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 3, 37-39. doi:10.1016/j.rpsm.2009.07.001.
- Díaz-Batanero, C., Ramírez-López, J., Domínguez-Salas, S., Fernández-Calderón, F. y Lozano, Ó. M. (2019). Personality inventory for DSM-5—short form (PID-5-SF): Reliability, factorial structure, and relationship with functional impairment in dual diagnosis patients. *Assessment*, 26, 853-866.
- Gutiérrez, F., Aluja, A., Peri, J. M., Calvo, N., Ferrer, M., Baillés, E.,... Krueger, R. F. (2017). Psychometric properties of the Spanish PID-5 in a clinical and a community sample. *Assessment*, 24, 326-336. doi:10.1177/1073191115606518.
- Keeley, J. W., Flanagan, E. H. y McCluskey, D. L. (2014). Functional impairment and the DSM-5 dimensional system for personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 28, 657-674. doi:10.1521/pedi_2014_28_133.
- Krueger, R. F. y Markon, K. E. (2014). The role of the DSM-5 Personality Trait Model in moving toward a quantitative and empirically based approach to classifying personality and psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 477-501. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153732.
- Krueger, R. F., Derringer, J., Markon, K. E., Watson, D. y Skodol, A. E. (2012). Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychological Medicine*, 42, 1879-1890. doi:10.1017/S0033291711002674.
- Samuel, D. B., Hopwood, C. J., Krueger, R. F., Thomas, K. M. y Ruggero, C. J. (2013). Comparing methods for scoring personality disorder types using maladaptive traits in DSM-5. *Assessment*, 20, 353-361. doi:10.1177/1073191113486182.
- Üstün, T. B., Chatterji, S., Kostanjsek, N., Rehm, J., Kennedy, C., Epping-Jordan, J.,... Pull, C. (2010). Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 815-823. doi:10.2471/blt.09.067231.
- Van Den Bosch, L. M. y Verheul, R. (2007). Patients with addiction and personality disorder: Treatment outcomes and clinical implications. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 67-71. doi:10.1097/YCO.0b013e328011740c.
- Watson, D., Stasik, S. M., Ro, E. y Clark, L. A. (2013). Integrating normal and pathological personality: Relating the DSM-5 trait-dimensional model to general traits of personality. *Assessment*, 20, 312-326. doi:10.1177/1073191113485810.

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 Journals Editors). Tener conflicto de intereses no significa no poder publicar el artículo. En caso de duda sobre esta cuestión se debe contactar con el editor.

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

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

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados. Los resultados deben presentarse en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. Utilice sólo aquellas tablas y figuras estrictamente necesarias, que expresen claramente los resultados del estudio. No duplique los datos en tablas y figuras. No repita en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes. Enfatice y resuma sólo las observaciones más importantes. Adicciones adopta el sistema convencional del 5% como valor para la significación estadística y no acepta tener en cuenta las tendencias para valores menores.

Los ensayos clínicos aleatorizados deben adecuarse a las guías CONSORT (www.consort-statement.org) y los estudios con diseños no experimentales a las guías TREND (www.trend-statement.org/asp/trend.asp) para la mayor claridad de los lectores y revisores del trabajo. Igualmente, se presentarán los estadísticos del tamaño del efecto.

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

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

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

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

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

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

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

Los artículos son enviados a la revista a través de la www.adicciones.es. Los autores reciben al enviar el artículo unas claves para poder entrar en la web y revisar la situación de su artículo. No obstante el editor de la revista enviará un mensaje cuando tenga una decisión tomada o quiera preguntar alguna cuestión. Una vez recibido el manuscrito en la Redacción de la Revista Adicciones empezará el proceso de revisión.

El Editor, normalmente consultando con los editores asociados, puede desestimar de entrada un artículo que entienda que claramente no reúne la calidad suficiente o no entra dentro de las prioridades de la revista. El editor puede rechazar de entrada aquellos artículos que no cumplan estrictamente dicha normativa, sin pasarlo a revisión.

Los manuscritos serán enviados por el Editor o los Editores Asociados a dos o más expertos en el tema (revisores), que harán los comentarios pertinentes sobre el mismo y que requerirán aquellos cambios que estimen necesarios; también pueden dar su opinión sobre la aceptación o rechazo del artículo. La última decisión, basada en el informe de los revisores, o del editor asociado que se hubiese responsabilizado de la revisión, será tomada por el Editor de la revista, que podrá consultar además a los Editores asociados. En todo el proceso de revisión se mantendrá el principio de confidencialidad por parte de los revisores hacia el trabajo que revisan, así como la confidencialidad de los nombres de los revisores entre ellos o ante los autores del manuscrito.

El resultado de la revisión del manuscrito será enviado al autor de correspondencia que viene en el artículo indicándole su aceptación, rechazo o la necesidad de someterse a una nueva revisión una vez tenidos en cuenta los comentarios de los revisores o del editor. El autor, si es el caso, deberá hacer los cambios señalados –cuando esté de acuerdo con ellos–, enviando:

- Una copia del manuscrito revisado.
- Otro documento en donde se exponga de forma detallada las principales modificaciones efectuadas, así como sus propios comentarios sobre los principales aspectos de la revisión, con los que obviamente puede estar en desacuerdo.

Una vez aceptado el artículo, se enviará a los autores las pruebas de imprenta para que las corrijan. Los autores son totalmente responsables de la versión final que se publique. Los autores pueden hacer el uso que crean pertinente para la difusión del artículo, siempre que quede clara toda la información necesaria acerca de la revista donde ha sido publicado.

Copyright y permisos. Los derechos de copyright de todos los artículos publicados en la revista Adicciones pasan a ser propiedad de la revista. La cesión de derechos será firmada por el autor o autores cuando envíen su manuscrito para su consideración de publicación. Los autores se comprometen a acompañar el manuscrito de todos los permisos correspondientes para reproducir material previamente publicado que se va a incluir en el manuscrito, como texto, tablas, figuras, etc.

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. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 273 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 175 mg de paliperidona. 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 410 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 263 mg de paliperidona. 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 546 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 350 mg de paliperidona. 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 819 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 525 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 a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7.0). **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. TREVICTA, inyección trimestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. 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 cambiados a la inyección trimestral de palmitato de paliperidona. TREVICTA debe ser iniciado en sustitución de la siguiente 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 varios meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se lo 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 palmitato de paliperidona solo se debe iniciar después de que el paciente esté estabilizado con el inyectable mensual de palmitato 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, se le 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 tal 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 los puntos recomendados 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.

Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada para los pacientes que cambian desde TREVICTA			
	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 psiquiátricos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.

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

Dosis omitidas	
Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de	Medida
> 3 meses y medio a 4 meses	Se administrará la inyección lo antes posible y a continuación se reanudará el calendario de inyecciones trimestrales.
de 4 meses a 9 meses	Se seguirá la pauta de reanudación recomendada que se indica en la tabla siguiente.
> 9 meses	Se reanudará el tratamiento con palmitato de 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 palmitato 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 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 dosificación 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 moderado a 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 a 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 administró 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 agujas de pared fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA no se utilizarán las agujas que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ni otros agujas comercialmente disponibles (ver *Información reservada para médicos y profesionales sanitarios*). Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precargada para descartar la presencia de cuerpos extraños o decoloración antes de la administración. Es importante agitar energicamente la jeringa con la punta hacia arriba y la muñeca relajada durante 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 al menos 15 segundos para resuspender 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 1½ (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 1½ (0,72 mm x 38,1 mm), sin tener en cuenta el peso corporal. La administración se debe hacer en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **Administración incompleta.** Para evitar la administración incompleta de TREVICTA, se debe agitar energicamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos en los 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 reinyectar y no se debe administrar otra dosis dada 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 respondedor a o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Uso en adultos psiquiátricos graves de agitación aguda. No se debe utilizar TREVICTA para controlar estados psiquiátricos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas. **Interacción QT.** Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT y cuando se usa en 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 autorrégula, alteración de la conciencia y elevación de la creatinfosfocinasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (rhabdólisis) 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. **Disfunción tiroidea/síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disfunción tiroidea, que se caracteriza por movimientos musculares involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disfunción tiroidea, 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 psicofármacos (p.ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno a ambos medicamentos. Se recomienda la retirada 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 o paliperidona oral** (ver sección 4.8). **Hiperlipidemia y diabetes mellitus.** Se han notificado hiperlipidemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso como diabético y cetoacidosis 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 hiperlipidemia (como polidipsia, poluria, polifagia y astenia) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empeoramiento del control de la glucosa. **Aumento de peso.** Se han notificado casos de aumento significativos de peso relacionados con el uso de TREVICTA. El peso debe ser controlado con regularidad. **Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina.** Estudios de cultivos de tejidos indican que la prolactina puede estimular el crecimiento celular en tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en los estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes que tengan antecedentes clínicos relevantes. La paliperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipotensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante α_1 -adrenérgica. En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 0,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas asociadas a hipotensión ortostática. TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej., insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p.ej., deshidratación e hipovolemia). **Convulsiones.** TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir el umbral convulsivo. **Insuficiencia renal.** Las concentraciones plasmáticas de paliperidona son más elevadas en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 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 a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** TREVICTA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de TREVICTA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares. La experiencia obtenida con risperidona que se describe a continuación se considera aplicable también a paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% de los pacientes que recibieron placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibían tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sospesar los riesgos y beneficios de prescribir TREVICTA a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia con cuerpos de Lewy (DL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Príapismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos paliperidona) con efectos de bloqueio α_1 adrenérgico inducen priapismo. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el priapismo 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 las medidas oportunas cuando se prescribe TREVICTA a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p.ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo añadido de TEV, se identificarán todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con TREVICTA, y se adoptarán medidas preventivas. **Efecto antitrombótico.** En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antitrombótico. 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 (HIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista α_1 -adrenérgico, como TREVICTA (ver sección 4.8). El HIS 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 α_1 -adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes α_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; este es, esencialmente, "ausente de 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 disopiramida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antiarrítmicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antiparkinsonianos (por ejemplo, metilfenidato). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Possibilidad de que TREVICTA afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacológicas 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 hipotensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra TREVICTA con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los antihipertensivos. Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenotiazinas o butirofenonas,

antidepresivos tricíclicos a IRS, 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 en el estado estacionario del valproato. No se han llevado a cabo estudios de interacción entre TREVICTA y el lío, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética. **Possibilidad de que otros medicamentos afecten a TREVICTA.** Los estudios in vitro indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios in vitro ni in vivo de que esas isoenzimas desempeñen un papel 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 inducción de la gp-P 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 revisar, 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 risperidona a paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de TREVICTA con otros antipsicóticos son limitados. **Uso concomitante de TREVICTA y psicofármacos.** El uso concomitante de psicofármacos (p.ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o en 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 los recién nacidos. **Lactancia.** La paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior a la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos adversos 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 en pacientes con $\geq 5\%$ de los pacientes en los ensayos clínicos controlados a doble ciego de TREVICTA, fueron aumento de peso, infección de las vías respiratorias altas, ansiedad, cefalea, insomnio y reacción en el lugar de inyección. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAM notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con palmitato de 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 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, cistitis, otitis, amigdalitis, otomiconosis, celulitis	infección otológica, acrodermatitis, 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 ^a		secreción inadecuada de hormona antidiurética, glucosuria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus ^a , hipersensibilización, aumento del apetito, anorexia, triglicéridos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua	
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^a	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, disminución de la libido, nevrosismo, pesadillas	catatonia, estado de confusión, somnambulismo, embotamiento afectivo, anorgasia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	parkinsonismo ^a , acrasia ^a , sedación/somnolencia, distonía ^a , mareo, temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperviscosidad psicomotriz, mareo postural, trastornos de la atención, disartria, disgeusia, hiposteosis, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, squema cerebral ^a , falta de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, convulsiones ^a , trastornos del equilibrio, coordinación anormal	como diabético, temblor de cabeza	
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular			síndrome del iris fijado (intraoperatorio)
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acúfenos, dolor de oídos			
Trastornos cardíacos	taquicardia	bloqueo aurículoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusal		

Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, rubeor	embolia pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, congestión respiratoria, sibilancias, dolor faringolaringeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, distonía
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, odontalgia	molestias abdominales, gastroenteritis, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, dolor lingual, incontinencia fecal, fecaloma, queratitis	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, acroscia, 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 creatinfosfocinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	rabdomiólisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, poliquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	amenorrea, galactorrea	disfunción erectil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales*, ginecomastia, disfunción sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia mamaria, aumento del tamaño de los mamas, flujo vaginal	síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, molestias general, induración	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia de fármacos*, dolores, abscesos en el lugar de inyección, erulitis en el lugar de inyección, nistosis 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 y/o las infusiones poscomercialización. * Ver el apartado "Hiperprolactinemia": continuación. * Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales": 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 incluyen: convulsiones del gran mal; Edema incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fíbrax; 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 estos sustancios (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 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, discinesia, 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, focios en máscara, tirantez muscular, acinesia, rigidez nural, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo globalar alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiper-cinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprolindones, crisis oculogiras, distonía bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefarospasmo, oculogiración, parálisis lingual, espasmo facial, faringoespasmo, miotonia, opistótonos, espasmo bucalgórico, pleurotalosias, espasmo lingual y trismus) y temblor. Aumento de peso. En el estudio a largo plazo de refuerzo aleatorizado, 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 lo inverso, 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. Hiperprolactinemia. Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de refuerzo aleatorizado, 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 TREVICTA que del grupo 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 clase. Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inorgánica, por cardíaca y/o torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos de embolia pulmonar y de trombois venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. 4.9. Sobredosis. Síntomas. En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e 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 estén implicados varios fármacos. Tratamiento. Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean

adecuados. 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 los monomarcos cuyos propiedades farmacológicas son diferentes de las de los antipsicóticos tradicionales. Paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1 adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histamínicos 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 cataplexia 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 las últimas dos dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de refuerzo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y se un estudio de no inferioridad a largo plazo, doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la recaída. En el estudio a largo plazo de refuerzo aleatorizado, 504 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 las semanas 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 sintomáticamente estables 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 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 o 395 días) fue significativamente más corto que en el grupo de TREVICTA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recaída [8,8%]).

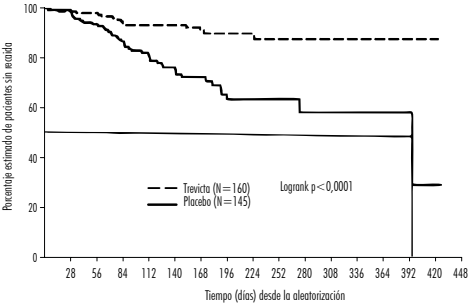


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída - Análisis final

En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante 17 semanas. Se permitió ajustar la dosis (esto es, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) después de 5 semanas y 9 inyecciones y el lugar de inyección podía ser el deltoides o el glúteo. De los pacientes que cumplían los criterios de aleatorización en las semanas 14 y 17, 1.016 fueron aleatorizados en proporción 1:1 para seguir recibiendo una vez al mes la inyección de palmitato de paliperidona mensual o bien cambiar a TREVICTA, multiplicando por 3,5 la dosis de las semanas 9 y 13 de palmitato de paliperidona inyectable mensual, durante un periodo de 48 semanas. Los pacientes recibieron 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 doble ciego de 48 semanas, basado en la estimación de Kaplan-Meier de las 48 semanas (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 tratado con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Las mejoras funcionales, 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.

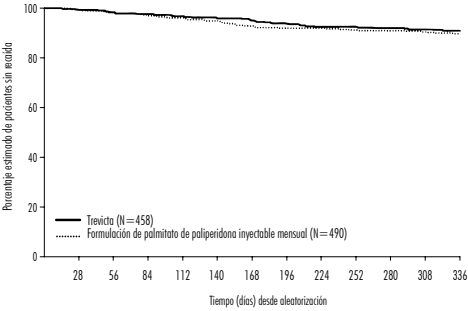


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TREVICTA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. Liberación pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido 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 elevada 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_{min} . 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 la paliperidona se interconvierten, alcanzando un cociente entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8. Biotransformación y eliminación. En un estudio realizado con ^{14}C -paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ^{14}C -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 hgado. 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, hidrólisis, deshidrogenación y escisión de benzisoxanol. 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 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 hgado. 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 se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en pacientes con insuficiencia renal leve ($Cl_{CR}=50$ 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 (AUC₀₋₂₄) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. Población de edad avanzada. El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad. Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal. En los pacientes obesos y con sobrepeso se observaron valores de C_{min} más bajos. En el estado estacionario aparente de TREVICTA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos. Razos. El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen racial. Sexo. El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. Tabagismo. 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 intramuscular) en inyección intramuscular y de paliperidona en administración oral a ratos 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 anafiláctica en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la liberación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de los ratos con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratos 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 ratos 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 los ratos 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 ratos y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas de los pínculos endocrino (rata) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratos. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratos hembra a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho experimentaron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 0,6 y 1,2 veces el nivel de exposición humano a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 (o con la hiperprolactinemia). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido cítrico monohidratado, 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 (capilometro de olefina cíclica) con émbolo, tubo trasero y capuchón protector (gomo bromobutilica), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1½ pulgados (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1 pulgados (0,72 mm x 25,4 mm). Tamaño del envase. Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. Prescripciones y precios. Trexicta 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 489,25 €; PVP: 540,16 €; PVP (IVA): 561,77 €. Trexicta 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 636,50 €; PVP: 692,41 €; PVP (IVA): 720,11 €. Trexicta 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 782,80 €; PVP: 838,71 €; PVP (IVA): 872,26 €. Trexicta 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, 8-2340 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.** 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. **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 hospitalización previa con tratamiento oral si los síntomas psíquicos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada. 4.2. **Posología y forma de administración.** Psicología. Se recomienda iniciar Xepilon con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis se debe administrar 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 risperidona oral 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 necesario 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) a 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 suspensión 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 necesario para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario	
Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xepilon
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de Xepilon, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Se ha de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (SEP). **Dosis omitidas.** **Medidas para evitar la omisión de dosis.** Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de Xepilon se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de esta dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). Del mismo modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y las siguientes después del régimen de iniciación. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual. Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de Xepilon (8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (<4 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de Xepilon de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en el que se haya administrado la segunda inyección). A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, reanude la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (>7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de Xepilon, inicie la administración según 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 a 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 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 sistémicamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), se recomienda iniciar Xepilon con una dosis de 100 mg del día 1 de 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 (aclaramiento de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Xepilon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) (ver sección 4.4). **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 y adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Fama de administración.** Xepilon se utiliza únicamente para uso intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar del glúteo al deltoides (o viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el malestar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver **Administración** 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.** **Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave.** Xepilon no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroléptico maligno (SNM).** Se han notificado casos del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autorrégula, alteración de la consciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) 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 psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno 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 Xepilon. La agranulocitosis ha sido notificada en muy raras ocasiones (< 1/10.000 pacientes) durante la experiencia post-comercialización. Pacientes con un historial de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo (GB) o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento deben ser monitorizados durante los primeros meses de tratamiento y se considerará discontinuar el tratamiento con Xepilon si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de GB, en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitorizados por la fiebre u otros síntomas o signos de infección y se deben tratar inmediatamente en caso de aparecer estos síntomas o signos. En pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos < 1x10⁹/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 anafilácticas 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 diabético y cetoadicosis, 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 deben 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 patológicos de interés. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipertensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-bloqueante. Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y 6 semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6 y 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipotensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. 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 hipotensión (p. ej., deshidratación e hipotensión). **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 (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (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 padecer idus. La experiencia con risperidona citada más adelante se considera válida también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3% con placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar algunos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir Xepilon a los pacientes con enfermedad de Parkinson o Demencia con Cuerpos de Lewy (DL), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroléptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, aturdimiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Pigmento.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de priapismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el priapismo no haya sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura del organismo.** Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja proceder con especial 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 Intropropio.** Se ha observado síndrome del iris flácido intropropio (IFS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-1-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-1-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa-1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **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, disopiridamida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antiarrítmicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipsicóticos (p. ej., metilfenidato). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Posibilidad de que Xepilon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacológicas 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 hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se puede observar un efecto aditivo si se administra Xepilon con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tricclicos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoína o butirofenonas, tricclicos o ISRS, tramadol, metilfenidato, 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 divalproex. 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 las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vivo* ni *in vivo* de que esas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37% de la media de la C_{max} y del AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CYP o en la biodisponibilidad de paliperidona. Con dosis más altas de carbamazepina, podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de 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 periodos 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 en 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, hipertensión, hipotonía, 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 no debe utilizarse 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 a medicamentos (RAMs) notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, cefalea, ansiedad, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, parkinsonismo, aumento de peso, acatisia, agitación, sedación/somnolencia, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y distonía. De estos, la acatisia y la sedación/somnolencia parecen estar relacionadas con las 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 < 1/10); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); *raras* ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000); *muy raras* (< 1/10.000); *y la frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento			
	Frecuencia			
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	No conocidas*			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oídos, amigdalitis, onicomicosis, celulitis	infección de ojos, arandemias, absceso subcutáneo	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	hiperprolactinemia ^a	disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
Trastornos endocrinos	hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus ^a , hipersinalemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre	secretión inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	insomnio ^a	agitación, depresión, ansiedad	catatonía, estado confusional, somnolencia, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	parkinsonismo ^a , acatisia ^a , sedación/somnolencia, distonía, mareos, disinesia ^a , temblor, cefalea	disinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disforia, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, psicosis cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la consciencia, disminución del nivel de consciencia, convulsión ^a , trastorno del equilibrio, coordinación anormal	como 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 (intropropio- ratoria)	
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, silbancias, 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	malestar abdominal, gastroenteritis, disfgia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	obstrucción del intestino, ileo
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, acn, sequedad de la piel, eczema, acné	erupción debido al medicamento, hiperqueratosis, costra	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	rabdomiolisis, 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 reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	malestar 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, malestar 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, a priori, de datos de ensayos clínicos con paliperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. *Referido a "Hiperprolactinemia" a continuación. *Referido a "Síndrome extrapiramidal" a continuación. *En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con Xepion comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,65% en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona. *Insomnio inducido: insomnio inducido, insomnio inducido. *Convulsión inducida: convulsión del gran mal. *Edema inducido: edema generalizado, edema periférico, edema con hives. **Trastornos menstruales incluyen:** retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de paliperidona. 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 incluyeron induración (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiramidales (SEP).** SEP incluye un análisis agrupado de los síntomas: 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 globella anterior y temblor en reposo parkinsoniano), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperkinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (discinesia, calambres musculares, coreatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertónica, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonia, 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 fuertemente 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 medio de peso $\geq 7\%$ mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5% en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6%, 8%, y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de Xepion, respectivamente. Durante el período abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de prevención de recaídas a largo plazo, el 12% de los pacientes tratados con Xepion cumplieron este criterio (aumento de peso de $\geq 7\%$ desde la fase doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del período abierto fue de +0,7 (4,79) kg. **Hiperprolactinemia.** En ensayos clínicos, se observaron mediciones de aumento de la prolactina sérica en sujetos de ambos sexos que recibían Xepion. Las reacciones adversas que pueden seguir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en $<1\%$ de los sujetos. Efectos de clase. Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de 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.notificam.es>. **4.9. Sobredosis. Síntomas.** En general, los signos y síntomas previstos son los resultados de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del 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 antídoto 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 administrará 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: N05MD13. Xepion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyos propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona es un fuertemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D2. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos $\alpha1$ y $\alpha2$, en menor medida, los receptores histamínicos H1 y los adrenérgicos $\alpha2B$. 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 serotoninina 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 y tres de 13 semanas de duración) en pacientes adultos ingresados con reactiva aguda que cumplen los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Las dosis fijas de Xepion en estos estudios se administraron en los días 1, 8, y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y, además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos 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 socialmente útiles (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 cualquier de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de Xepion fueron superiores a placebo en términos de la mejora de la puntuación total de la PANSS. En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejora de la PANSS, que se observaron ya en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xepion en el día 8. Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de Xepion, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

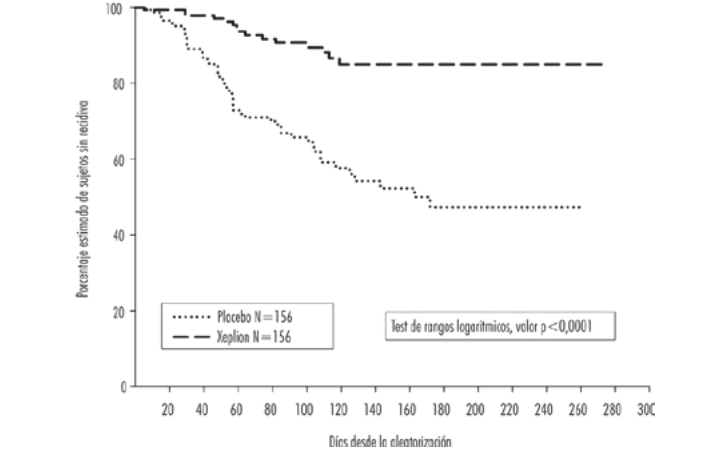
Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n=160 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo)	n=155 86,8 (10,31) -2,9 (19,26) --	n=155 86,9 (11,99) -8,0 (19,90) 0,034	n=161 86,2 (10,77) -11,6 (17,63) $<0,001$	n=160 88,4 (11,70) -13,2 (18,48) $<0,001$
R092670-PSY-3003	n=132 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo)	n=132 92,4 (12,55) -4,1 (21,01) --	n=93 89,9 (10,78) -7,9 (18,71) 0,013	n=94 90,1 (11,66) -11,0 (19,06) 0,019	n=30 92,2 (11,72) -5,5 (19,78) --
R092670-PSY-3004	n=125 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo)	n=129 90,7 (12,22) -7,0 (20,07) --	n=128 90,7 (12,25) -13,6 (21,45) 0,015	n=128 91,2 (12,02) -13,2 (20,14) 0,017	n=131 90,8 (11,70) -16,1 (20,36) $<0,001$

R092670-SCH-201	n=66 Media basal (DE) Variación media (DE) Valor p (frente a placebo)	n=63 88,0 (12,39) -5,2 (21,52) 0,001	n=68 85,2 (11,09) -7,8 (19,40) $<0,0001$
-----------------	--	---	---

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

Mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia. La eficacia de Xepion en el mantenimiento del control de los síntomas y el retraso de la recidiva de la esquizofrenia se determinó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la 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 a Xepion (mediana de la duración de 171 días [intervalo de 1 día a 407 días]) o a placebo (mediana de la duración de 105 días [intervalo de 8 días a 441 días]) hasta que 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)



Población 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 hidrolisabilidad extremadamente baja, el palmitato de la paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de T_{max} de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses. Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg a 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} un 28% superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Los dos inyectivos iniciales intramusculares en el deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de Xepion se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de Xepion fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25 mg a 150 mg, y menos que proporcional a la dosis en el caso de la C_{max} para dosis superiores a 50 mg. El promedio del pico en el estado estacionario: a través del ratio para una dosis de 100 mg de Xepion fue de 1,8 después de la administración en el glúteo y de 2,2 después de la administración en el deltoides. La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de Xepion a lo largo del rango de dosis de 25 mg 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 eliminado 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, hidrolización, 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 estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos de la CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. En estudios *in vitro* se ha demostrado que paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a altas concentraciones. No existen datos de estudios *in vivo* y se desconoce la importancia clínica. **Inyección de palmitato de paliperidona de acción prolongada en comparación con paliperidona oral de liberación prolongada.** Xepion está diseñado para liberar paliperidona a lo largo de un periodo mensual, mientras que la paliperidona oral de liberación prolongada se administra a diario. El régimen de iniciación de 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 es preciso ajustar las dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las de individuos sanos. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. **Insuficiencia renal.** La eliminación de una sola dosis de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada se estudió en sujetos con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye si lo hace el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve ($CrCl=50 < 80$ ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ($CrCl=30 < 50$ ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave ($CrCl=10 < 30$ ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC) 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 los análisis farmacocinéticos de los datos de la población procedentes de los ensayos con paliperidona oral, no se observaron indicios de que existan diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de la paliperidona tras la administración de Xepion. **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 mamarias y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en los ratas cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinógeno de 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 ambos sexos). Se evaluó el potencial carcinógeno de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamarias en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/día. Las ratas machos mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg/día, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperproliferación. Se desconoce la trascendencia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polietilenglicol 400, Ácido cítrico monohidratado, Fosfato ácido de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (ácido-álcali-copolímero) con un tapón de tipo embolo, tope trasero y un protector para la punta (gomita de bromelina). 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 del 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm). **Tampones de envasado:** el envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujeros. **Presentaciones y precios:** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 168,18 €; PVP: 214,09 €; 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 visita de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV. Turnhoutseweg 30. B-2340 Beerse. Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 25 mg: EU/11/672/001. 50 mg: EU/11/672/002. 75 mg: EU/11/672/003. 100 mg: EU/11/672/004. 150 mg: EU/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 revalidación: 16 de diciembre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TÍTULO.** 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*

CP-146909-04-2020