

Adicciones

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

ISSN 0214-4840



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

FINANCIADO POR:

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

2021 | Vol. 33 |

n.º 2

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

editor jefe		editores ejecutivos		editores asociados			
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 ANGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos		Mª ISABEL COLADO Universidad Complutense, Madrid LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona JOANNE FERTIG National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos NORMAN GIESBRECHT Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá Mª 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, Washingtgon, Estados Unidos ESA ÖSTERBERG National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia MOIRA PLANT University of the West of England. Bristol, Reino Unido JOSÉ ANTONIO RAMOS Universidad Complutense, Madrid		GEORGE RICAURTE Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos FERNANDO RODRÍGUEZ DE FONSECA IMABIS. Hospital Carlos Haya, Málaga JESÚS RODRÍGUEZ MARÍN Universidad Miguel Hernández. San Juan, Alicante STEPHEN ROLLNICK University of Wales. Llanedeyrn, Reino Unido LUIS SAN Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Barcelona JOAQUÍN SANTODOMINGO CARRASCO Hospital Ramón y Cajal, Madrid KAIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid MARTA TORRÉNS Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona MIGUEL ÁNGEL TORRES FERNÁNDEZ Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia Mª 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 Mª 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 Universitat 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 SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, ISPA, Oviedo MONTSE JUAN JEREZ Irefrea, Palma de Mallorca		MIGUEL ÁNGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya CARLA LÓPEZ MAYO Universidad Loyola Andalucía Mª ANGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela OSCAR M. LOZANO ROJAS Universidad de Huelva JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁCER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló VÍCTOR MARTÍNEZ LOREDO Universidad de Oviedo JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia ISABEL MENÉNDEZ-MIRANDA Servicio de Salud del Principado de Asturias, ISPA, Oviedo JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid MIQUEL MONRÁS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona ALFONSO PALMER POL Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca FRANCISCO PASCUAL PASTOR Conselleria de Sanitat, Valencia EDUARDO J. PEDRERO PÉREZ CAD 4 Ayuntamiento de Madrid		CÉSAR PEREIRO Plan de Galicia sobre Drogas. A Coruña BARTOLOMÉ PÉREZ GÁLVEZ Hospital Universitario de San Juan, Alicante JOSEP-ANTONI RAMOS-QUIROGA Hospital Vall d'Hebron, Barcelona JUAN LUIS RECIO Universidad Complutense, Madrid CARLOS RONCERO Hospital Vall d'Hebron, Barcelona TERESA SALVADOR LLIVINA C. de Estudios sobre Promoción de la Salud, Madrid ROBERTO SECADES Universidad de Oviedo, Oviedo PEDRO SEIJO Centro de Tratamiento, Ambulatorio de Adicciones Villamartin, 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, PSYCNFO, REDALYC, SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) Y
SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE).TOBACCO AND HEALTH ABSTRACTS (NISC), TOXIBASE

editorial

Sensibilidad a la ansiedad como factor de vulnerabilidad transdiagnóstico para el consumo de tabaco: implicaciones clínicas y para el tratamiento

Anxiety sensitivity as a transdiagnostic vulnerability factor for cigarette smoking: Clinical and treatment implications

CARLA LÓPEZ-NÚÑEZ, ALBA GONZÁLEZ-ROZ, SARA WEIDBERG, SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI 85

originales / originals

Psicosis inducida por cannabis: características clínicas y su diferenciación con la esquizofrenia con y sin consumo de cannabis asociado

Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use

DAVID RENTERO, FRANCISCO ARIAS, SERGIO SÁNCHEZ-ROMERO, GABRIEL RUBIO, ROBERTO RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ 95

Estudio para la determinación de medidas de resultados en salud relevantes en el trastorno por consumo de opiáceos. Análisis de Decisión Multicriterio

Study to determine relevant health outcome measures in opioid use disorder: multicriteria decision analysis

JOAN COLOM, NESTOR SZERMAN, ELIAZAR SABATER, FRANCISCO FERRE, FRANCISCO PASCUAL, ANTONI GILABERT-PERRAMON, MIGUEL ÁNGEL CASADO, JULIO BOBES, GRUPO DE TRABAJO MCDA-OD 109

Detección de trastornos por uso de alcohol mediante la aplicación del cuestionario CAGE camuflado en tres grupos poblacionales

Detection of alcohol use disorders using the camouflaged CAGE questionnaire in three population groups

FRANCISCO JAVIER ZAMORA-RODRÍGUEZ, LETICIA TOLOSA-GUTIÉRREZ, MÓNICA SÁNCHEZ-AUTET, BELÉN ARRANZ, IDILIO GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, CONCEPCIÓN BENÍTEZ-VEGA, MARINA GARRIGA, MARÍA ROSA SÁNCHEZ-WAISEN HERNÁNDEZ, JUAN ANTONIO GUIADO-MACÍAS, FRANCISCO JOSÉ VAZ-LEAL 121

Cuestionario de Nomofobia (NMP-Q): Estructura factorial y puntos de corte de la versión española

Nomophobia Questionnaire (NMP-Q): Factorial structure and cut-off points for the Spanish version

ANA LEÓN-MEJÍA, ESTHER CALVETE, CARMEN PATINO-ALONSO, JUAN M. MACHIMBARRENA, JOAQUÍN GONZÁLEZ-CABRERA 137

Obsesión y compulsión en el uso/abuso del móvil: el OCDUS-TIC

Obsession and compulsion in mobile phone use/abuse: OCDUS-ICT

EDUARDO J. PEDRERO-PÉREZ, SARA MORALES-ALONSO, JOSÉ MARÍA RUIZ-SÁNCHEZ DE LEÓN 149

Funcionamiento cognitivo en pacientes con trastorno por uso de alcohol que inician tratamiento ambulatorio de deshabituación alcohólica

Cognitive functioning in patients with alcohol use disorder who start outpatient treatment

ROCIO VILLA, ASHKAN ESPANDIAN, PILAR A. SÁIZ, MÓNICA ASTALS, JOANA K. VALENCIA, EMILIA MARTÍNEZ-SANTAMARÍA, SANDRA ÁLVAREZ, MARÍA PAZ GARCÍA-PORTILLA, JULIO BOBES, GERARDO FLÓREZ 161

cartas al editor / letters to the editor

Dejar de fumar en el trastorno mental grave: desafíos y oportunidades en tiempos de la COVID-19

Smoking cessation in severe mental illness: challenges and opportunities in the COVID-19 times

FERNANDO SARRAMEA, MARÍA JOSÉ JAÉN-MORENO, VICENT BALANZÁ-MARTÍNEZ 175

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos
NIF Profesión
Dirección Nº Piso
Tel. Población D.P. Provincia
E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2021

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

Sensibilidad a la ansiedad como factor de vulnerabilidad transdiagnóstico para el consumo de tabaco: implicaciones clínicas y para el tratamiento

Anxiety sensitivity as a transdiagnostic vulnerability factor for cigarette smoking: Clinical and treatment implications

CARLA LÓPEZ-NÚÑEZ*, ALBA GONZÁLEZ-ROZ**, SARA WEIDBERG***, SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI*.

* Departamento de Psicología. Universidad Loyola Andalucía. España.

** Departamento de Psicología, Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS).

Universitat de les Illes Balears. España.

*** Grupo de Conductas Adictivas (GCA), Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo. España.

El tabaquismo es la principal causa evitable de morbilidad y muerte prematura a nivel mundial (López, Pérez-Ríos, Schiaffino y Fernández, 2016; Soriano et al., 2018; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019). En general, hay 1,3 mil millones de fumadores adultos en el mundo y se estima una prevalencia media de 42,5 % de intentos de dejar de fumar en el último año (Ahluwalia et al., 2018; Asma et al., 2015). En España, el porcentaje de fumadores diarios mostró una tendencia al alza en 2018, alcanzando el 34 % de la población. Sin embargo, casi dos tercios de ellos (65,85 %) han informado de al menos un intento de dejar de fumar en el último año (Plan Nacional sobre Drogas, 2019).

A pesar de la existencia de un conjunto de terapias conductuales y farmacológicas eficaces para el cese del tabaquismo (ver Notley et al., 2019; Stead, Koilpillai, Fanshawe y Lancaster, 2016 para una revisión), las altas tasas de recaída que ocurren poco después de dejar de fumar (García-Rodríguez et al., 2013; Livingstone-Banks et al., 2019) han impulsado la necesidad de identificar las características individuales relacionadas con la abstinencia sostenida y la recaída (Layoun et al., 2017; Rafful et al., 2013).

En este contexto, los fumadores con comorbilidades de salud mental representan una de las poblaciones más vulnerables merecedora de atención (Leventhal y Zvolensky, 2015). En particular, se ha mostrado que los fumadores tienen la mayor prevalencia de síntomas de depresión y ansiedad (Piper, Cook, Schlam, Jorenby y Baker, 2011; Secades-Villa, González-Roz, García-Pérez y Becoña, 2017). Las tasas de consumo de cigarrillos y recaída han mostrado ser más elevadas entre fumadores con estos problemas de salud mental comórbidos que entre fumadores sin esta comorbilidad (Cook et al., 2014; Secades-Villa et al., 2017). Los factores que contribuyen a estos pobres resultados de tratamiento incluyen alta dependencia de la nicotina (Williams, Steinberg, Griffith y Cooperman, 2013), mayor sensibilidad al refuerzo de la nicotina (Tidey y Miller, 2015; Tidey et al., 2018) y el consumo de tabaco por motivos de afrontamiento (p. ej., fumar para gestionar estados de ánimo negativos, estrés y déficits cognitivos) (Audrain-McGovern, Leventhal y Strong, 2015; Tidey et al., 2018). Además, los síntomas emocionales negativos han demostrado aumentar la gravedad de la abstinencia de tabaco y el riesgo de recaída (Zvolensky, Bogiaizian, López Salazar, Farris y

Recibido: Abril 2020; Aceptado: Octubre 2020.

Enviar correspondencia a:

Carla López Núñez. Avda. de las Universidades s/n – Universidad Loyola Andalucía.
41704 Dos Hermanas, Sevilla (Andalucía, España). Tel.: +34 955 641 600 (Ext. 2498).
E-mail: clopezn@uloyola.es.

Bakhshaie, 2014a), así como reforzar las creencias cognitivas inadaptadas respecto del consumo de tabaco (p. ej., el aumento de expectativas de reducción del afecto negativo/ansiedad).

En consecuencia, hay consenso sobre la conveniencia de adaptar los tratamientos de cese del tabaquismo a trastornos psicológicos específicos (Almadana-Pacheco et al., 2017; González-Roz et al., 2019; Jiménez-Treviño et al., 2019; Martínez, Fernández del Río, López-Durán, Martínez-Vispo y Becoña, 2018; Sarraimea et al., 2019; Ziedonis et al., 2008; Zvolensky, Yartz, Gregor, Gonzalez y Bernstein, 2008). Varios estudios se han centrado en el desarrollo de intervenciones especializadas para fumadores con depresión (Leventhal, Piper, Japuntich, Baker y Cook, 2014), esquizofrenia (Callaghan et al., 2014; Tidey y Miller, 2015), así como trastornos de ansiedad, tales como trastorno de estrés postraumático (Kearns et al., 2018), trastorno de pánico (Zvolensky, Lejuez, Kahler y Brown, 2003) o trastorno de ansiedad social (Kimbrel, Morissette, Gulliver, Langdon y Zvolensky, 2014). El enfoque más común ha consistido en combinar los enfoques tradicionales de cese del tabaquismo con las intervenciones dirigidas a los trastornos de salud mental específicos, en particular ansiedad y depresión. Sin embargo, y a pesar de estos esfuerzos valiosos, hasta la fecha los resultados a largo plazo han sido solo modestos (Leventhal y Zvolensky, 2015; Zvolensky, Bonn-Miller, Berstein y Marshall, 2006; Zvolensky et al., 2019a). En los últimos años, un enfoque alternativo innovador se orienta hacia un modelo de vulnerabilidad emocional transdiagnóstico que incluye un conjunto de factores clínicos claves que subyacen al tabaquismo y las diferentes afecciones emocionales (Leventhal y Zvolensky, 2015; Zvolensky et al., 2014a). Entre las diferentes variables transdiagnósticas que se supone explican la relación entre el tabaco y la psicopatología emocional, la atención se orienta cada vez más hacia la sensibilidad a la ansiedad (SA) (Zvolensky, Garey, Kauffman y Manning, 2019b).

La sensibilidad a la ansiedad (SA) como factor de vulnerabilidad transdiagnóstico para el tabaquismo

La SA se refiere al temor a la sintomatología relacionada con la ansiedad vinculada a las creencias y cogniciones acerca de las posibles consecuencias perjudiciales de los estados internos aversivos, también conocido como «miedo al miedo» (Reiss, Peterson, Gursky y McNally, 1986; Zvolensky et al., 2014a). Este constructo incluye tres subfactores, concretamente: preocupaciones físicas, cognitivas y sociales (Capron, Norr, Zvolensky y Schmidt, 2014; Farris et al., 2015; Taylor et al., 2007). Las personas con alta SA creen que las sensaciones interoceptivas son indicadores de daño inminente, lo que resulta en: 1) mayores niveles

de ansiedad y riesgo de pánico, los cuales refuerzan los estados emocionales negativos, desencadenan reacciones fisiológicas de excitación, y en última instancia también aumentan las reacciones ansiosas (Leventhal y Zvolensky, 2015); y 2) un aumento de la aversión a las sensaciones físicas, lo que promueve respuestas de evitación inadaptadas al afrontar circunstancias emocionalmente aversivas (Smits, Otto, Powers y Baird, 2019).

En cuanto al binomio emoción-tabaquismo, los niveles de SA han demostrado ser más altos entre fumadores que entre no fumadores (Abrams, Zvolensky, Dorman, González y Mayer, 2011; Zvolensky et al., 2014a; Zvolensky et al., 2019b). Los fumadores con niveles más altos de SA perciben más dificultades para dejar de fumar (Zvolensky et al., 2007) y experimentan síntomas de abstinencia más intensos (Johnson, Stewart, Rosenfield, Steeves y Zvolensky, 2012). Además, los fumadores con alta SA son emocionalmente reactivos a las sensaciones de abstinencia angustiantes (p. ej., ralentización de la frecuencia cardíaca) que surgen al iniciar un período de abstinencia (Leventhal y Zvolensky, 2015). En consecuencia, aquellos que no muestran una reducción en la SA durante los tratamientos de cese del tabaquismo pueden estar en riesgo de fracaso o recaída durante los seguimientos a corto y a largo plazo (Leventhal y Zvolensky, 2015; Zvolensky et al., 2006; Zvolensky, Stewart, Vujanovic, Gavric y Steeves, 2009).

La SA y los constructos relacionados (p. ej., ansiedad rasgo; Takemura, Akanuma, Kikuchi y Inaba, 1999) se han asociado a una mayor motivación para dejar de fumar (Zvolensky et al., 2007), quizás debido a las preocupaciones respecto de los efectos sobre la salud del hábito de fumar (Zvolensky et al., 2007). De manera similar, Buckner y Vinci (2013) señalan que, si los clínicos fuesen capaces de aprovechar esta motivación en una etapa temprana, las tasas de abstinencia a largo plazo podrían mejorar de forma significativa (Borland et al., 2010; Leventhal y Zvolensky, 2015).

Paradójicamente, la administración de nicotina disminuye de manera aguda los síntomas percibidos de ansiedad, mientras que la abstinencia del tabaquismo los aumenta (Leventhal y Zvolensky, 2015). Los fumadores con alta SA, especialmente aquellos con síntomas confirmados del trastorno de pánico (p. ej., Zvolensky et al., 2003), tienden a creer que el tabaquismo les ayuda a gestionar su estado emocional al reducir el afecto negativo y evitar síntomas relacionados con la ansiedad a corto plazo (Brown, Kahler, Zvolensky, Lejuez y Ramsey, 2001; Gregor, Zvolensky, McLeish, Bernstein y Morissette, 2008; Zvolensky et al., 2003). Como resultado, unos niveles más altos de SA se relacionan con mayores expectativas de amenaza interoceptivas por abstinencia (Farris, Langdon, DiBello y Zvolensky, 2014) y con la tendencia a consumir tabaco para hacer frente a los síntomas de abstinencia (Zvolensky, Farris, Schmidt y Smits, 2014b), aumentando a su vez la expectativa de afecto positivo después de fumar (Wong et al., 2013).

Tratamientos integrados de tabaquismo y SA: una revisión de la evidencia

Estudios anteriores han demostrado que integrar componentes de reducción de SA en los tratamientos de cese del tabaquismo más amplios reduce los niveles de SA, además de mejorar la retención en el tratamiento y las tasas de cese (p. ej., Feldner, Zvolensky, Babson, Leen-Feldner y Schmidt, 2008; Zvolensky et al., 2003; Zvolensky et al., 2008; Zvolensky et al., 2014a; Zvolensky et al., 2018). Dado que los fumadores con alta SA luchan con los síntomas de abstinencia especialmente al principio del tratamiento, los enfoques de tratamiento son aún más relevantes para las fases iniciales del proceso de cese del tabaquismo (Brown et al., 2001; Zvolensky et al., 2006; Zvolensky et al., 2009; Zvolensky et al., 2018).

Protocolos de tratamiento actuales

Hasta la fecha, se han desarrollado varios protocolos de tratamiento para el cese del tabaquismo y SA, todos en los Estados Unidos (ver Tabla 1). Los componentes de SA implementados con mayor frecuencia incluyen psicoeducación, asesoramiento conductual basado en la aceptación, reestructuración cognitiva y exposición interoceptiva a sensaciones relacionadas con la ansiedad (p. ej., Zvolensky et al., 2003; Zvolensky et al., 2014a). A pesar de los resultados positivos en términos de cese, siguen siendo bajas las tasas de abstinencia sostenida en los seguimientos a medio y largo plazo. Conviene mencionar que unos protocolos más intensivos (en términos de número y duración de sesiones terapéuticas) parecen producir mayores efectos de abstinencia.

La evidencia sobre el modelo de vulnerabilidad transdiagnóstico en España

Es notable que todos los programas transdiagnósticos de SA se han desarrollado y evaluado en los Estados Unidos y Argentina. Además, la mayoría de los estudios publicados son series de casos, carecen de comparaciones y, a menudo, se basan en muestras pequeñas. Hasta ahora, solo cuatro ensayos controlados aleatorios (ECA) han implementado tratamientos para el cese del tabaquismo en combinación con un protocolo específico de SA.

En España escasean los trabajos de investigación sobre el desarrollo de tratamientos de cese del tabaquismo en pacientes con síntomas comórbidos de ansiedad. Más precisamente, y a día de hoy, no existen protocolos de tratamiento conductual publicados que aborden la ansiedad y el tabaquismo de forma concurrente o que utilicen un enfoque transdiagnóstico para esta población en nuestro país. Solo unos pocos estudios (p. ej., Becoña, Vázquez y Míguez; 2002; Marqueta, Jiménez-Muro, Beamonte, Gar-

gallo y Nerín, 2010) han analizado la existencia de una relación entre la ansiedad estado-rasgo y el éxito en dejar de fumar, y han concluido que la ansiedad estado es significativamente mayor para las personas que no tuvieron éxito en dejar de fumar en los seguimientos posteriores al tratamiento y en los seguimientos en los meses 1 y 12. Asimismo, Martínez-Vispo, Fernández del Río, López-Durán y Becoña (2016) evaluaron los cambios relacionados con la abstinencia en la SA al final de un tratamiento conductual de cese del tabaquismo. Entre los 92 fumadores españoles incluidos en el estudio, los participantes abstinentes al final del tratamiento tuvieron puntuaciones de SA y niveles de dependencia de la nicotina más bajos que los que todavía fumaban. Debe tenerse en cuenta que no solo unos niveles más altos, en general, en el Índice de Sensibilidad a la Ansiedad-3 (ASI-3; Sandín, Valiente, Chorot y Santed, 2007; Taylor et al., 2007) durante el pretratamiento, sino también unos niveles más altos en su subescala física, se asociaron con una menor probabilidad de dejar de fumar.

Hasta la fecha, la única adaptación cultural de un Programa de Reducción de SA para el cese del tabaquismo en fumadores de habla hispana se ha desarrollado en Argentina (Zvolensky et al., 2014a). Este protocolo consiste en un componente psicoeducativo sobre la relación entre la SA y el tabaquismo, seguido de una formación en estrategias para afrontar de manera efectiva el temor a los síntomas físicos de ansiedad y para aumentar la tolerancia ante estos estados. Los autores concluyeron que esta intervención produjo resultados positivos en términos de asistencia y resultados de cese del tabaquismo; no obstante, son necesarias más adaptaciones culturales para difundir el tratamiento en otras poblaciones de habla hispana (p. ej., en España).

Tabla 1. *Características principales de la SA transdiagnóstica y los tratamientos de cese del tabaquismo.*

Estudios (país)	Objetivo	Muestra	Método (criterios de inclusión, diseño del estudio, instrumentos de medición, descripción de la intervención, duración, seguimientos)	Hallazgos
Capron, Norr, Zvolensky y Schmidt (2014) Estados Unidos	Evaluar si un programa mejorado para el cese del tabaquismo entre fumadores con SA predeciría una menor tendencia al suicidio entre ellos.	169 fumadores adultos con preocupaciones cognitivas de alta SA Grupo activo: 60,2 % mujeres Grupo de control: 56,8 % mujeres Edad media: 42,22, SD = 12,81	Criterios de inclusión: 18 años o más; fumador diario durante al menos 1 año; fumador de un mínimo de 8 cigarrillos al día; motivación para dejar de fumar en el próximo mes. Diseño de estudio: - Programa estándar cognitivo-conductual para el cese del tabaquismo (N = 81). - Programa cognitivo-conductual para el cese del tabaquismo con un componente de SA adicional (N = 88). Instrumentos de medición: - ASI-3; IDAS; niveles de CO Descripción de la intervención: El tratamiento de SA (ver Funk, Zvolensky y Schmidt, 2011) consistió en un grupo integrado de prevención/gestión de la ansiedad para el cese del tabaquismo (Programa de pánico/tabaquismo, PPT). Este protocolo combinó elementos de TCC para SA y pánico (i.e., ejercicios de exposición interoceptiva). Duración: 4 semanas; sesiones de 90 minutos con un terapeuta capacitado. Día objetivo para dejar de fumar: última sesión. Seguimientos: - Corto plazo: Recogida de datos prospectivos (e.g., tendencia suicida actual) durante la 4.ª (última) sesión de terapia utilizando cuestionarios autoinformados informatizados.	Ningún efecto mediador de los niveles de SA entre el grupo de tratamiento y la tendencia al suicidio: sin embargo, los participantes en el tratamiento activo con un nivel basal de alta SA mostraron un riesgo de suicidio reducido. Ningún efecto del grupo en tratamiento respecto de la depresión actual. No hay datos disponibles sobre la reducción del tabaquismo o la abstinencia.
Gonzalez et al. (2017) Estados Unidos	Analizar si los fumadores con síntomas elevados de TEPT relacionados con el WTC, que recibieron CIT-T, muestran mayores tasas de cese del tabaquismo y reducciones en TEPT y SRI que los fumadores afectados de manera similar que recibieron solo el tratamiento con CIT.	90 fumadores adultos expuestos al desastre del WTC el 11/9 con síntomas elevados de TEPT. Tratamiento CIT: 71,7 % hombres; edad media 48,74, SD = 10,66 Tratamiento CIT-T: 72,7 % hombres; edad media 51,32, SD = 7,87	Criterios de inclusión: 18 años o más; fumador diario de ≥ 5 cigarrillos; reportar interés en dejar de fumar; exposición directa al desastre del WTC (e.g., responder al evento o presenciar el evento en directo); puntuación en el PCL al menos en el rango intermedio (≥ 30). Diseño de estudio: - Tratamiento CIT-T (N = 44). - Tratamiento solo CIT (N = 46). Instrumentos de medición: - SCID-NP; PCL; CHT; TFDN; CHA para el consumo diario de tabaco; SRI; niveles de CO y cotinina. Descripción de la intervención: CIT: Incluye habilidades de TCC y TRN (parches de nicotina transdérmicos de 24 horas). Elementos estándar para el cese del tabaquismo: (1) psicoeducación sobre las razones para fumar y las barreras para dejar de fumar; (2) obtención de apoyo social, monitorización y reducción del uso de cigarrillos; (3) asesoramiento sobre situaciones de tabaquismo de alto riesgo y formas inútiles de pensar sobre el tabaquismo; (4) abstinencia y estrategias de prevención de recaídas. CIT-T: También incluyó técnicas de gestión de trauma y habilidades de reducción de ansiedad basadas en TCC transdiagnósticas. Componentes principales: (1) exposiciones interoceptivas a sensaciones corporales temidas; (2) información correctiva sobre ansiedad e intervenciones cognitivas para enseñar alternativas a los pacientes ante las malinterpretaciones catastróficas de las sensaciones somáticas; (3) utilización de exposición graduada <i>in vivo</i> a experiencias situacionales temidas y evitadas relacionadas con la ansiedad, los factores desencadenantes del TEPT relacionados con el WTC y el tabaquismo. Duración: 8 sesiones (1,5h/sesión). Día objetivo para dejar de fumar: semana 6. Seguimientos: - Corto plazo: Medidas de resultado primarias (abstinencia de prevalencia puntual a los 7 días, número promedio de cigarrillos fumados por día en los últimos 7 días, puntuación de PCL y puntuación de SRI) se evaluaron en cada sesión de tratamiento y al FDT. - Medio y largo plazo: A 1, 2, 4, 12 y 26 semanas postratamiento.	Los dos tratamientos no difirieron con respecto a: (1) mejoría de los síntomas del TEPT; (2) tasas de abstinencia a 7 días (~15 %) y 6 meses (~20 %); (3) número de cigarrillos fumados; (4) resultados de TEPT y SRI. Ambos tratamientos resultaron en tasas ligeramente altas de abandono en comparación con los tratamientos anteriores para fumadores con TEPT.

Estudios (país)	Objetivo	Muestra	Método (criterios de inclusión, diseño del estudio, instrumentos de medición, descripción de la intervención, duración, seguimientos)	Hallazgos
Smits et al. (2016) Estados Unidos	Analizar la eficacia del ejercicio como ayuda para dejar de fumar en fumadores adultos con alta SA.	136 fumadores adultos con alta SA. <i>ST+EX:</i> 50,0 % mujeres; <i>edad media</i> 43,12, <i>SD</i> = 11,26 <i>ST+CTRL:</i> 54,7% mujeres; <i>edad media</i> 45,39, <i>SD</i> = 11,30	Criterios de inclusión: 18 años o más; fumador diario durante al menos 1 año; fumador de un mínimo de 10 cigarrillos al día; alta SA (puntuación previa a la selección de ≥ 20 en el ASI-16); sedentario (ejercicio de intensidad moderada menos de dos veces por semana durante 30 minutos o menos); motivación para dejar de fumar (reportando una motivación mínima de 5 en una escala de 10 puntos). Diseño de estudio: - <i>Intervención de ejercicio</i> (ST+EX; N= 72). - <i>Condición de control de educación para el bienestar</i> (ST+CTRL) (N = 64). Instrumentos de medición: - Procedimiento TFDN; ASI-16; IDAS; niveles de CO y cotinina. Descripción de la intervención: <i>Tratamiento SA (condición de ejercicio):</i> ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa para dejar de fumar y restablecer una sensación de seguridad respecto de las sensaciones corporales intensas <i>Educación sobre el bienestar (condición de control):</i> debates sobre temas de estilo de vida saludable (p. ej., dieta saludable, gestión del tiempo) junto con el establecimiento de pequeñas metas semanales de bienestar, antes de dejar de fumar. Duración: 15 semanas; 7 sesiones semanales de 60 minutos de TCC para dejar de fumar. Día objetivo para dejar de fumar: semana 6. En la semana 6, los participantes también recibieron parches TRN opcionales por hasta 8 semanas. Tres veces por semana, sesiones de 35 minutos durante 15 semanas, tanto para intervención educativa de Ejercicio vs. Bienestar. Seguimientos: - <i>Corto plazo:</i> Medidas de resultado primarias (PPA y PA) se midieron al FDT. - <i>Largo plazo:</i> Seguimientos a 4 y 6 meses.	Las tasas de PPA y PA fueron significativamente más altas para ST+EX que para ST+CTRL entre fumadores con alta SA, pero no entre aquellos con baja SA. Un régimen de ejercicio de intensidad vigorosa puede ser útil para facilitar el cese del tabaquismo entre los fumadores con alta SA.
Zvolensky et al. (2018) Estados Unidos	Examinar los efectos de la abstinencia de una intervención novedosa para el cese del tabaquismo y la reducción de la SA, en relación con una afección estándar.	529 fumadores diarios adultos en busca de tratamiento <i>Condición STAMP:</i> 55,28 % mujeres; <i>edad media</i> 37,48, <i>SD</i> = 14,38 <i>Condición SCP:</i> 50,78% mujeres; <i>edad media</i> 40,23, <i>SD</i> = 12,98	Criterios de inclusión: 18 años o más; fumador diario de ≥ 8 cigarrillos durante al menos 1 año; motivación para dejar de fumar (reportando una motivación mínima de 5 en una escala de 10 puntos). Diseño de estudio: - <i>Condición STAMP</i> (N = 296). - <i>Condición SCP</i> (N = 233). *Debido a que los autores estaban interesados en los resultados del cese del tabaquismo, se incluyó a los participantes si asistieron al menos a una sesión cuando se evaluó la PPA. Muestra final: condición STAMP (N = 161) vs. condición SCP (N = 129). Instrumentos de medición: - Cuestionario demográfico; SCID-NP; CHT; TFDN; PANAS; ASI-3; CHA; niveles de CO y cotinina. Descripción de la intervención: <i>Condición SCP</i> (ver Schmidt, Raines, Allan y Zvolensky, 2016): incluía una intervención de atención estándar para el cese del tabaquismo más el suministro de información general relacionada con la salud. Componentes principales: discusión de intentos anteriores de cese del tabaquismo, situación de alto riesgo para fumar, apoyo social, riesgos para la salud del tabaquismo, y los beneficios percibidos de fumar. <i>Condición STAMP:</i> (1) exposición interoceptiva, reestructuración cognitiva y ejercicios de psicoeducación desarrollados para la prevención del pánico; (2) cese del tabaquismo estándar (asesoramiento para la prevención de recaídas). Ambos grupos en tratamiento recibieron TRN (parche de nicotina transdérmico) a partir de la sesión 4 (día para dejar de fumar). Duración: 4 sesiones semanales (1h/sesión). Seguimientos: - <i>Corto plazo:</i> Los resultados primarios fueron: (1) reducción de la SA durante el tratamiento; (2) PPA temprana (de la semana para dejar de fumar a 2 semanas después del FDT); (3) PPA tardía (1 mes después del FDT a 1 año después del FDT); (3) cambios en la SA (como mediador de los efectos del tratamiento en los resultados de la PPA). Se completó el ASI-3 en todas las sesiones de tratamiento. - <i>Medio y largo plazo:</i> 1, 3, 6 y 12 meses después del FDT.	Hubo una disminución significativamente mayor en SA en la condición STAMP, en comparación con el grupo de control. La disminución del tabaquismo fue significativamente mayor en la condición STAMP. Hubo un efecto indirecto de STAMP sobre la PPA temprana, pero no sobre la PPA tardía, a través de la reducción de la SA durante el tratamiento. La SA se redujo en ambas condiciones, lo que sugiere que las personas que participan en programas para dejar de fumar podrían reducir los niveles de SA (independientemente de si la SA es o no un objetivo clave del tratamiento).

Nota. SA = Sensibilidad a la ansiedad; SD = desviación típica; ASI-3 = Inventario de sensibilidad a la ansiedad-3; IDAS = Inventario de síntomas de depresión y ansiedad; CO = Monóxido de carbono; TCC = Tratamiento cognitivo-conductual; WTC = World Trade Center; TEPT = Trastorno por estrés posttraumático; SRI = Síntomas respiratorios inferiores; CIT = Cese Integral del Tabaquismo; CIT-T = Cese Integral del Tabaquismo y Gestión de Trauma; PCL = Inventario de TEPT-versión específica; SCID-NP = Versión para no pacientes de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV; CHT = Cuestionario de Historial de Tabaquismo; TFDN = Test de Fagerström de Dependencia de la Nicotina; CHA = Calendario de Historial de consumo de Alcohol; TRN = Terapia de Reemplazo de Nicotina; FDT = Final del tratamiento; ST+EX = Programa estándar de cese del tabaquismo, es decir, TCC más terapia de reemplazo de nicotina + ejercicio como intervención; ST+CTRL = Programa estándar de cese del tabaquismo, es decir, TCC más terapia de reemplazo de nicotina + condición de grupo de control de educación sobre el bienestar; ASI-16 = Inventario de sensibilidad a la ansiedad de 16 ítems; PPA = Abstinencia de prevalencia puntual; PA = Abstinencia prolongada; STAMP = Programa de tratamiento del tabaquismo y gestión de la ansiedad; SCP = Programa estándar de cese del tabaquismo; PANAS = Escala de afecto positivo y negativo.

Conclusiones

Recomendaciones clínicas y propuestas innovadoras para la investigación clínica del tabaco

Se pueden extraer varias líneas directrices del presente análisis sobre los últimos avances con respecto a la relación entre la SA y los tratamientos de cese del tabaquismo. Primero, tanto los clínicos como investigadores deben centrarse en diseñar tratamientos de cese del tabaquismo novedosos desde un enfoque transdiagnóstico. La incorporación de componentes transdiagnósticos para abordar tanto problemas emocionales como el tabaquismo en tratamientos existentes para dejar de fumar podría aumentar las tasas de cese y mejorar los servicios clínicos (Leventhal y Zvolensky, 2015). Segundo, la adaptación al contexto español del Programa de Reducción de SA para el cese del tabaquismo, como ya se hizo en Argentina (Zvolensky et al., 2014a), permitiría a los investigadores y clínicos probar la aceptabilidad y las implicaciones clínicas del programa en nuestro país. Sin embargo, futuros intentos para incluir protocolos para SA en tratamientos más amplios para dejar de fumar deben superar las limitaciones de los estudios anteriores. Por ejemplo, la mayor parte de la evidencia existente se ha basado en estudios de caso (Zvolensky et al., 2003; Zvolensky et al., 2008) o muestras pequeñas (Martínez-Vispo et al., 2016; Zvolensky et al., 2014a). Además, dado que la mayoría de estos estudios anteriores son de naturaleza secundaria (i.e., investigaciones que informan sobre medidas complementarias de los resultados de ensayos aleatorios), carecen de un grupo de comparación (i.e., grupo de control). Por tanto, son muy necesarios nuevos estudios con diseños experimentales que nos permitan determinar el efecto único de la SA en el resultado de dejar de fumar.

Por otro lado, los seguimientos en los estudios anteriores comúnmente se llevaron a cabo a corto (seguimiento a 1 mes; Zvolensky et al., 2008) o medio plazo (3 o 6 meses; Gonzalez et al., 2017; Smits et al., 2016; Zvolensky et al., 2014a). La abstinencia a 1 año es un predictor sólido de la abstinencia sostenida (Nohlert, Öhrvik, Tegelberg, Tillgren y Helgason, 2013) y estudios futuros deben considerar la inclusión de seguimientos a largo plazo. También es importante mencionar que algunas intervenciones todavía tienen un alcance general limitado al incluir un rango estrecho de variables clínicamente relevantes desde una perspectiva transdiagnóstica (Martínez-Vispo et al., 2016; Richards, Cohen, Morrell, Watson y Low, 2013; Zvolensky et al., 2014a), lo que dificulta la generalización de sus resultados. En este sentido, es necesario evaluar y tratar otras vulnerabilidades transdiagnósticas subyacentes (p. ej., anhedonia o tolerancia al malestar) en la misma submuestra de fumadores, lo que nos permitiría entender mejor la relación entre la psicopatología emocional, el consumo de cigarrillos y el cese del tabaquismo (Leventhal y Zvolensky, 2015).

Cabe señalar que, en nuestra revisión, solo se encontraron cuatro ECA que incluían un protocolo de SA en combinación con tratamientos para el cese del tabaquismo, lo que en sí mismo puede ser una limitación en este campo. Estos ECA no están exentos de limitaciones, tales como la inclusión de fumadores con solo niveles moderados de dependencia que buscan tratamiento (Smits et al., 2016; Zvolensky et al., 2018) y tasas de retención moderadas, lo que disminuye su poder para detectar diferencias significativas (Gonzalez et al., 2017). Estas razones quizás puedan explicar por qué algunos estudios han tradicionalmente sugerido mejoras modestas o incluso resultados mixtos (Brown et al., 2007; Hitsman, Borrelli, McChargue, Spring y Niaura, 2003; Zvolensky et al., 2014a). Con el objetivo de superar estas limitaciones, los diseños de los ECA deben comparar la eficacia de las terapias cognitivo-conductuales (TCC) tradicionales para dejar de fumar (p. ej., ver Becoña y Vázquez, 1997; Secades-Villa, Alonso-Pérez, García-Rodríguez y Fernández-Hermida, 2009) con las TCC más Programas de Reducción de SA para el cese del tabaquismo. De forma relacionada, sería esencial hacerlo en diferentes culturas y entornos para garantizar la generalización de los resultados a otros entornos comunitarios (más allá de estudios de laboratorio controlados).

Por último, parece fundamental explorar el constructo de SA entre los fumadores españoles en busca de tratamiento desde una perspectiva de género. Las mujeres han aumentado su consumo de tabaco en los últimos años (Amos, Greaves, Nichter y Bloch, 2012; Plan Nacional sobre Drogas, 2019), y ser mujer representa un factor de riesgo para seguir fumando, ya que muestran un número significativamente menor de intentos de cese y perciben más barreras para dejar de fumar (Allen, Oncken y Hatsukami 2014; Allen, Scheuermann, Nollen, Hatsukami y Ahluwalia 2016). En particular, estudios anteriores han mostrado que el sexo femenino está positivamente relacionado con altos niveles de ansiedad (Nakajima y al'Abisi, 2012) y SA (Norr, Albanese, Allan y Schmidt, 2015; Stewart, Taylor y Baker, 1997; Zvolensky, McNeil, Porter y Stewart, 2001). Al analizar los factores de orden inferior (es decir, preocupaciones físicas, cognitivas y sociales), algunos autores también encontraron que las mujeres presentan mayores sensaciones físicas (Zvolensky et al., 2001) en comparación con los hombres. No obstante, estos hallazgos se limitan a muestras de estudiantes universitarios y no clínicas (Norr et al., 2015). La investigación futura debe abordar estos vacíos en la literatura explorando de manera diferencial el constructo de AS entre hombres y mujeres fumadores que son emocionalmente vulnerables, incluyendo además otras variables clínicamente relevantes relacionadas tanto con la conducta del tabaquismo como el cese, tales como el afecto negativo, la anhedonia o la tolerancia al malestar.

Conflicto de interés

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés.

Referencias

- Abrams, K., Zvolensky, M. J., Dorman, L., González, A. y Mayer, M. (2011). Development and validation of the Smoking Abstinence Expectancies Questionnaire. *Nicotine & Tobacco Research*, 13, 1296-1304. doi:10.1093/ntr/ntr184.
- Ahluwalia, I. B., Smith, T., Arrazola, R. A., Palipudi, K. M., Garcia de Quevedo, I., Prasad, V. M., ... Armour, B. S. (2018). Current tobacco smoking, quit attempts, and knowledge about smoking risks among persons aged ≥15 years - Global Adult Tobacco Survey, 28 Countries, 2008–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67, 1072–1076. doi:10.15585/mmwr.mm6738a7.
- Allen, A. M., Oncken, C. y Hatsukami, D. (2014). Women and smoking: The effect of gender on the epidemiology, health effects, and cessation of smoking. *Current Addiction Reports*, 1, 53-60. doi:10.1007/s40429-013-0003-6.
- Allen, A. M., Scheuermann, T. S., Nollen, N., Hatsukami, D. y Ahluwalia, J. S. (2016). Gender differences in smoking behavior and dependence motives among daily and nondaily smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 1408-1413. doi:10.1093/ntr/ntv138.
- Almadana-Pacheco, V., Gómez-Bastero Fernández, A. P., Valido Morales, A., Luque Crespo, E., García, S. M. y Montemayor Rubio, T. (2017). Anxiety, depression and tobacco abstinence. *Adicciones*, 29, 233-244. doi:10.20882/adicciones.761.
- Amos, A., Greaves, L., Nichter, M. y Bloch, M. (2012). Women and tobacco: A call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tobacco Control*, 21, 236-243. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050280.
- Asma, S., Mackay, J., Song, S. Y., Zhao, L., Morton, J., Palipudi, K. M., ... d'Espaignet, E. T. (2015). *The GATS Atlas. Global Adult Tobacco Survey*. Recuperado de <https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/gatstlas/en>.
- Audrain-McGovern, J., Leventhal, A. M. y Strong, D. R. (2015). The role of depression in the uptake and maintenance of cigarette smoking. *International Review of Neurobiology*, 124, 209-243. doi:10.1016/bs.irn.2015.07.004.
- Becoña, E. y Vázquez, F. L. (1997). Does using relapse prevention increase the efficacy of a program for smoking cessation? An empirical study. *Psychological Reports*, 81, 291-296. doi:10.2466/pr0.1997.81.1.291.
- Becoña, E., Vázquez, F. L. y Míguez, M. C. (2002). Smoking cessation and anxiety in a clinical sample. *Personality and Individual Differences*, 32, 489-494. doi:10.1016/S0191-8869(01)00050-2.
- Borland, R., Yong, H. H., Balmford, J., Cooper, J., Cummings, K. M., O'Connor, R. J., ... Fong, G. T. (2010). Motivational factors predict quit attempts but not maintenance of smoking cessation: Findings from the International Tobacco Control Four country project. *Nicotine y Tobacco Research*, 12, S4-S11. doi:10.1093/ntr/ntq050.
- Brown, R. A., Kahler, C. W., Zvolensky, M. J., Lejuez, C. W. y Ramsey, S. E. (2001). Anxiety sensitivity: Relationship to negative affect smoking and smoking cessation in smokers with past major depressive disorder. *Addictive Behaviors*, 26, 887-899. doi:10.1016/S0306-4603(01)00241-6.
- Brown, R. A., Niaura, R., Lloyd-Richardson, E. E., Strong, D. R., Kahler, C. W., Abrantes, A. M., ... Miller, I. W. (2007). Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Nicotine y Tobacco Research*, 9, 721-730. doi:10.1080/14622200 701416955.
- Buckner, J. D. y Vinci, C. (2013). Smoking and social anxiety: The roles of gender and smoking motives. *Addictive Behaviors*, 38, 2388-2391. doi:10.1016/j.addbeh.2013.03.007.
- Callaghan, R. C., Veldhuizen, S., Jeysingh, T., Orlan, C., Graham, C., Kakouris, G., ... Gatley, J. (2014). Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *Journal of Psychiatric Research*, 48, 102-110. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.014.
- Capron, D. W., Norr, A. M., Zvolensky, M. J. y Schmidt, N. B. (2014). Prospective evaluation of the effect of an anxiety sensitivity intervention on suicidality among smokers. *Cognitive Behaviour Therapy*, 43, 72-82. doi:10.1080/16506073.2013.777466.
- Cook, B., Wayne, G. F., Kafali, E. N., Liu, Z., Shu, C. y Flores, M. (2014). Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA*, 311, 172-182. doi:10.1001/jama.2013.284985.
- Farris, S. G., DiBello, A. M., Allan, N. P., Hogan, J., Schmidt, N. B. y Zvolensky, M. J. (2015). Evaluation of the Anxiety Sensitivity Index-3 among treatment-seeking smokers. *Psychological Assessment*, 27, 1123-1128. doi:10.1037/pas0000112.
- Farris, S. G., Langdon, K. J., DiBello, A. M. y Zvolensky, M. J. (2014). Why do anxiety sensitive smokers perceive quitting as difficult? The role of expecting "Interoceptive Threat" during acute abstinence. *Cognitive Therapy and Research*, 39, 236-244. doi:10.1007/s10608-014-9644-6.
- Feldner, M. T., Zvolensky, M. J., Babson, K., Leen-Feldner, E. W. y Schmidt, N. B. (2008). An integrated approach to panic prevention targeting the empirically supported risk factors of smoking and anxiety sensitivity: Theoretical basis and evidence from a pilot project evaluating feasibility and short-term efficacy. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 1227-1243. doi:10.1016/j.janxdis.2008.01.005.
- Funk, A. P., Zvolensky, M. J. y Schmidt, N. B. (2011). Homework compliance in a brief cognitive-behavioural and pharmacological intervention for smoking. *Journal*

- nal of Smoking Cessation*, 6, 99-111. doi:doi:10.1375/jsc.6.2.99.
- García-Rodríguez, O., Secades-Villa, R., Flórez-Salamanca, L., Okuda, M., Liu, S. M. y Blanco, C. (2013). Probability and predictors of relapse to smoking: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 132, 479-485. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.03.008.
- Gonzalez, A., Friedberg, F., Li, X., Zvolensky, M. J., Bromet, E. J., Mahaffey, B. L., ... Kotov, R. (2017). Trauma-focused smoking cessation for smokers exposed to the World Trade Center Disaster: A randomized clinical trial. *Nicotine y Tobacco Research*, 19, 968-975. doi:10.1093/ntr/ntw384.
- González-Roz, A., Ruano, L., Aonso-Diego, G., García-Pérez, A., Weidberg, S. y Secades-Villa, R. (2019). Smoking cessation interventions in substance use treatment facilities: Clinical implications and recommendations for implementation. *Adicciones*, 31, 327-329. doi:10.20882/adicciones.1270.
- Gregor, K. L., Zvolensky, M. J., McLeish, A. C., Bernstein, A. y Morissette, S. (2008). Anxiety sensitivity and perceived control over anxiety-related events: Associations with smoking outcome expectancies and perceived cessation barriers among daily smokers. *Nicotine y Tobacco Research*, 10, 627-635. doi:10.1080/14622200801978706.
- Hitsman, B., Borrelli, B., McChargue, D. E., Spring, B. y Niaura, R. (2003). History of depression and smoking cessation outcome: A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 657-663. doi:10.1037/0022-006X.71.4.657.
- Jiménez-Treviño, L., Velasco, Á., Rodríguez-Revuelta, J., Abad, I., Fuente-Tomás, L., González-Blanco, L., ... Sáiz, P. A. (2019). Factors associated with tobacco consumption in patients with depression. *Adicciones*, 31, 298-308. doi:10.20882/adicciones.1191.
- Johnson, K. A., Stewart, S., Rosenfield, D., Steeves, D. y Zvolensky, M. J. (2012). Prospective evaluation of the effects of anxiety sensitivity and state anxiety in predicting acute nicotine withdrawal symptoms during smoking cessation. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26, 289-297. doi:10.1037/a0024133.
- Kearns, N. T., Carl, E., Stein, A. T., Vujanovic, A. A., Zvolensky, M. J., Smits, J. A. y Powers, M. B. (2018). Posttraumatic stress disorder and cigarette smoking: A systematic review. *Depression and Anxiety*, 35, 1056-1072. doi:10.1002/da.22828.
- Kimbrel, N. A., Morissette, S. B., Gulliver, S. B., Langdon, K. J. y Zvolensky, M. J. (2014). The effect of social anxiety on urge and craving among smokers with and without anxiety disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 135, 59-64. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.11.002.
- Layoun, N., Hallit, S., Waked, M., Bacha, Z. A., Godin, I., Levêque, A., ... Salameh, P. (2017). Predictors of past quit attempts and duration of abstinence among cigarette smokers. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 7, 199-206. doi:10.1016/j.jegh.2017.06.003.
- Livingstone-Banks, J., Norris, E., Hartmann-Boyce, J., West, R., Jarvis, M. y Hajek, P. (2019). Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003999. doi:10.1002/14651858.CD003999.pub5.
- Leventhal, A. M., Piper, M. E., Japuntich, S. J., Baker, T. B. y Cook, J. W. (2014). Anhedonia, depressed mood, and smoking cessation outcome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 82, 122-129. doi:10.1037/a0035046.
- Leventhal, A. M. y Zvolensky, M. J. (2015). Anxiety, depression, and cigarette smoking: A transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. *Psychological Bulletin*, 141, 176-212. doi:10.1037/bul0000003.
- López, M. J., Pérez-Ríos, M., Schiaffino, A. y Fernández, E. (2016). Mortality attributable to secondhand smoke exposure in Spain (2011). *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 1307-1310. doi:10.1093/ntr/ntv130.
- Martínez, Ú., Fernández del Río, E., López-Durán, A., Martínez-Vispo, C. y Becoña, E. (2018). Types of smokers who seek smoking cessation treatment according to psychopathology. *Journal of Dual Diagnosis*, 14, 50-59. doi:10.1080/15504263.2017.1398360.
- Martínez-Vispo, Fernández del Río, E., López-Durán, A. y Becoña, E. (2016). Influencia de la sensibilidad a la ansiedad en una intervención psicológica para dejar de fumar. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 21, 11-19. doi:10.5944/rppc.vol.21.num.1.2016.15977.
- Marqueta, A., Jiménez-Muro, A., Beamonte, A., Gargallo, P. y Nerín, I. (2010). Evolution of anxiety during the smoking cessation process at a Smoking Cessation Clinic. *Adicciones*, 22, 317-324. doi:10.20882/adicciones.173.
- Nakajima, M. y al'Absi, M. (2012). Predictors of risk for smoking relapse in men and women: A prospective examination. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26, 633-637. doi:10.1037/a0027280.
- Nohrlert, E., Öhrvik, J., Tegelberg, Å., Tillgren, P. y Helgason, Á. R. (2013). Long-term follow-up of a high-and a low-intensity smoking cessation intervention in a dental setting—a randomized trial. *BMC Public Health*, 13, 592. doi:10.1186/1471-2458-13-592.
- Notley, C., Gentry, S., Livingstone-Banks, J., Bauld, L., Pereira, R. y Hartmann-Boyce, J. (2019). Incentives for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004307. doi:10.1002/14651858.CD004307.pub6.
- Norr, A. M., Albanese, B. J., Allan, N. P. y Schmidt, N. B. (2015). Anxiety sensitivity as a mechanism for gender discrepancies in anxiety and mood symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 62, 101-107. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.01.014.

- Organización Mundial de la Salud (2019). *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019: Offer Help to Quit Tobacco Use*. Geneva: World Health Organization. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>.
- Piper, M. E., Cook, J. W., Schlam, T. R., Jorenby, D. E. y Baker, T. B. (2011). Anxiety diagnoses in smokers seeking cessation treatment: Relations with tobacco dependence, withdrawal, outcome and response to treatment. *Addiction*, 106, 418-427. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03173.x.
- Plan Nacional sobre Drogas. (2019). *Informe 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. [Report 2019. Alcohol, tobacco, and illegal drugs in Spain]*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Recuperado de <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2019OEDA-INFORME.pdf>.
- Rafful, C., García-Rodríguez, O., Wang, S., Secades-Villa, R., Martínez-Ortega, J. M. y Blanco, C. (2013). Predictors of quit attempts and successful quit attempts in a nationally representative sample of smokers. *Addictive Behaviors*, 38, 1920-1923. doi:10.1016/j.addbeh.2012.12.019.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M. y McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 1-8. doi:10.1016/0005-7967(86)90143-9.
- Richards, C. S., Cohen, L. M., Morrell, H. E. R., Watson, N. L. y Low, B. E. (2013). Treating depressed and anxious smokers in smoking cessation programs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81, 263-273. doi:10.1037/a0027793.
- Sandín, B., Valiente, R. M., Chorot, P. y Santed, M. A. (2007). ASI-3: Nueva escala para la evaluación de la SA. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 12, 91-104. doi:10.5944/rppc.vol.12.num.2.2007.4036.
- Sarramea, F., Jaén-Moreno, M. J., Balanza-Martínez, V., Osuna, M. I., Alcalá, J. Á., Montiel, F. J., ... Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Setting the stage to quit smoking in Bipolar Disorder patients: Brief advice in clinical practice. *Adicciones*, 31, 136-146. doi:10.20882/adicciones.1006.
- Schmidt, N. B., Raines, A. M., Allan, N. P. y Zvolensky, M. J. (2016). Anxiety sensitivity risk reduction in smokers: A randomized control trial examining effects on panic. *Behaviour Research and Therapy*, 77, 138-146. doi:10.1016/j.brat.2015.12.011.
- Secades-Villa, R., Alonso-Pérez, F., García-Rodríguez, O. y Fernández-Hermida, J. R. (2009). Effectiveness of three intensities of smoking cessation treatment in primary care. *Psychological Reports*, 105, 747-758. doi:10.2466/PRO.105.3.747-758.
- Secades-Villa, R., González-Roz, A., García-Pérez, Á. y Becona, E. (2017). Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12, e0188849. doi:10.1371/journal.pone.0188849.
- Smits, J. A. J., Otto, M. W., Powers, M. B. y Baird, S. O. (2019). Anxiety sensitivity as a transdiagnostic treatment target. In J. A. J. Smits, M. W. Otto, M. B. Powers y S. O. Baird (Eds.), *The Clinician's Guide to Anxiety Sensitivity Treatment and Assessment* (pp. 101-120). London, UK: Academic Press.
- Smits, J. A., Zvolensky, M. J., Davis, M. L., Rosenfield, D., Marcus, B. H., Church, T. S., ... Brown, R. A. (2016). The efficacy of vigorous-intensity exercise as an aid to smoking cessation in adults with high anxiety sensitivity: A randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 78, 354-364. doi:10.1097/PSY.0000000000000264.
- Soriano, J. B., Rojas-Rueda, D., Alonso, J., Antó, J. M., Cardona, P., Fernández, E., ... Colaboradores de GBD de España. (2018). The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Medicina Clínica*, 151, 171-190. doi:10.1016/j.medcle.2018.05.043.
- Stead, L. F., Koilpillai, P., Fanshawe, T. R. y Lancaster, T. (2016). Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3.
- Stewart, S. H., Taylor, S. y Baker, J. M. (1997). Gender differences in dimensions of anxiety sensitivity. *Journal of Anxiety Disorders*, 11, 179-200. doi:10.1016/s0887-6185(97)00005-4.
- Takemura, Y., Akanuma, M., Kikuchi, S. y Inaba, Y. (1999). Cross-sectional study on the relationship between smoking or smoking cessation and trait anxiety. *Preventive Medicine*, 29, 496-500. doi:10.1006/pmed.1999.0569.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., ... Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment*, 176-188. doi:10.1037/1040-3590.19.2.176.
- Tidey, J. W., Davis, D. R., Miller, M. E., Pericot-Valverde, I., Denlinger-Apte, R. L. y Gaalema, D. E. (2018). Modeling nicotine regulation: A review of studies in smokers with mental health conditions. *Preventive Medicine*, 117, 30-37. doi:10.1016/j.ypmed.2018.07.003.
- Tidey, J. W. y Miller, M. E. (2015). Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *BMJ*, 351, h4065. doi:10.1136/bmj.h4065.
- Williams, J., Steinberg, M., Griffith, K. y Cooperman, N. (2013). Smokers with behavioral comorbidity should be designated a tobacco disparity group. *American Journal of Public Health*, 103, 1549-1555. doi:10.2105/ajph.2013.301232.
- Wong, C. M., Yang, L., Chan, K. P., Chan, W. M., Song, L., Lai, H. K., ... Peiris, J. S. (2013). Cigarette smoking as a risk factor for influenza-associated mortality: Evidence

- from an elderly cohort. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7, 531-539. doi:10.1111/j.1750-2659.2012.00411.x.
- Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J. C., Zvolensky, M., Adler, L. E., Audrain-McGovern, J., ... Calhoun, P. S. (2008). Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tobacco & Research*, 10, 1691-1715. doi:10.1080/14622200802443569.
- Zvolensky, M. J., Bakhshaie, J., Shepherd, J. M., Peraza, N., Garey, L., Viana, A. G., ... Brown, R. A. (2019a). Anxiety sensitivity and smoking among Spanish-speaking Latinx smokers. *Addictive Behaviors*, 90, 55-61. doi:10.1016/j.addbeh.2018.10.022.
- Zvolensky, M. J., Bogiaizian, D., López Salazar, P., Farris, S. G. y Bakhshaie, J. (2014a). An anxiety sensitivity reduction smoking-cessation program for Spanish-speaking smokers (Argentina). *Cognitive and Behavioral Practice*, 21, 350-363. doi:10.1016/j.cbpra.2013.10.005.
- Zvolensky, M. J., Bonn-Miller, M., Bernstein, A. y Marshall, E. (2006). Anxiety sensitivity and abstinence duration to smoking. *Journal of Mental Health*, 15, 659-670. doi:10.1080/09638230600998888.
- Zvolensky, M. J., Farris, S. G., Schmidt, N. B. y Smits, J. A. (2014b). The role of smoking inflexibility/avoidance in the relation between anxiety sensitivity and tobacco use and beliefs among treatment-seeking smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22, 229-237. doi:10.1037/a0035306.
- Zvolensky, M. J., Garey, L., Allan, N. P., Farris, S. G., Raines, A. M., Smits, J. A., ... Schmidt, N. B. (2018). Effects of anxiety sensitivity reduction on smoking abstinence: An analysis from a panic prevention program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 86, 474-485. doi:10.1037/ccp0000288.
- Zvolensky, M. J., Garey, L., Kauffman, B. Y. y Manning, K. (2019b). Integrative treatment program for anxiety sensitivity and smoking cessation. In J. A. J. Smits, M. W. Otto, M. B. Powers y S. O. Baird (Eds.), *The Clinician's Guide to Anxiety Sensitivity Treatment and Assessment* (pp. 101-120). London, UK: Academic Press.
- Zvolensky, M. J., Lejuez, C. W., Kahler, C. W. y Brown, R. A. (2003). Integrating an interoceptive exposure-based smoking cessation program into the cognitive-behavioral treatment of panic disorder: Theoretical relevance and case demonstration. *Cognitive and Behavioral Practice*, 10, 347-357. doi:10.1016/S1077-7229(03)80052-4.
- Zvolensky, M. J., McNeil, D. W., Porter, C. A. y Stewart, S. H. (2001). Assessment of anxiety sensitivity in young American Indians and Alaska Natives. *Behaviour Research and Therapy*, 39, 477-493. doi:10.1016/s0005-7967(00)00010-3.
- Zvolensky, M. J., Stewart, S. H., Vujanovic, A. A., Gavric, D. y Steeves, D. (2009). Anxiety sensitivity and anxiety and depressive symptoms in the prediction of early smoking lapse and relapse during smoking cessation treatment. *Nicotine & Tobacco Research*, 11, 323-331. doi:10.1093/ntr/ntn037.
- Zvolensky, M. J., Vujanovic, A. A., Miller, M. O. B., Bernstein, A., Yartz, A. R., Gregor, K. L., ... Gibson, L. E. (2007). Incremental validity of anxiety sensitivity in terms of motivation to quit, reasons for quitting, and barriers to quitting among community-recruited daily smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 9, 965-975. doi:10.1080/14622200701540812.
- Zvolensky, M. J., Yartz, A. R., Gregor, K., Gonzalez, A. y Bernstein, A. (2008). Interoceptive exposure-based cessation intervention for smokers high in anxiety sensitivity: A case series. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 22, 346-365. doi:10.1891/0889-8391.22.4.346.

Psicosis inducida por cannabis: características clínicas y su diferenciación con la esquizofrenia con y sin consumo de cannabis asociado

Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use

DAVID RENTERO*, FRANCISCO ARIAS*, SERGIO SÁNCHEZ-ROMERO**,
GABRIEL RUBIO*,***, ROBERTO RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ*,***,****.

* Servicio de Psiquiatría. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre (imas12), Madrid. España.

** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. España.

*** Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid. España.

**** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid. España.

Resumen

El consumo de cannabis se considera un factor de riesgo establecido para el desarrollo de psicosis. Diferenciar los trastornos inducidos por cannabis de la esquizofrenia resulta útil desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. Se diferenciaron tres grupos de pacientes hospitalizados: psicosis inducida por cannabis (PIC) ($n = 69$; Media de edad = 27,4, $DE = 6,5$; 82,6 % varones), esquizofrenia con abuso o dependencia de cannabis (EZ + CB) ($n = 57$; Media de edad = 31,9, $DE = 10,1$; 94,7% varones) y esquizofrenia sin abuso o dependencia de cannabis (EZ) ($n = 181$; Media de edad = 41,8, $DE = 13,3$; 54,1% varones). Se utilizó la escala *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM-IV) para la diferenciación de cuadros inducidos. El grupo PIC presentó puntuaciones inferiores en la subescala PANSS negativa ($M = 12,9$, $DE = 5,9$; $F = 32,24$; $p < 0,001$), menos alucinaciones auditivas (60,3%; $\chi^2 = 6,60$; $p = 0,037$) y mayor presencia de manía (26,1% vs. 12,3%; $\chi^2 = 32,58$; $p < 0,001$) en comparación con el grupo EZ + CB. Hubo pocas diferencias clínicas entre los pacientes con esquizofrenia, independientemente del consumo de cannabis. La edad del primer ingreso por psicosis fue menor en ambos grupos de psicóticos consumidores ($M = 26,1$, $DE = 6,4$ en PIC y $M = 25,3$, $DE = 6,2$ en EZ + CB; $\chi^2 = 20,02$; $p < 0,001$). No se observó un patrón clínico característico de las psicosis inducidas por cannabis, aunque sí se demostró el papel precipitante del cannabis en la aparición de psicosis, dada la menor edad de ingreso en los consumidores.

Palabras clave. Psicosis; Esquizofrenia; Cannabis; Psicosis inducidas.

Abstract

Cannabis use is considered an established risk factor for psychosis development. Differentiating between cannabis-induced disorders and schizophrenia is useful for prognostic and therapeutic purposes. Three inpatients groups were differentiated: cannabis-induced psychosis (CIP) ($n = 69$; mean age = 27.4, $SD = 6.5$; 82.6% males), schizophrenia with cannabis abuse or dependence (SZ + CB) ($n = 57$; mean age = 31.9, $SD = 10.1$; 94.7% males) and schizophrenia without cannabis abuse or dependence (SZ) ($n = 181$; mean age = 41.8, $SD = 13.3$; 54.1% males). The *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM-IV) scale was used to differentiate induced psychosis. The CIP group presented lower mean scores on the negative PANSS subscale ($M = 12.9$, $SD = 5.9$; $F = 32.24$, $p < 0.001$), fewer auditory hallucinations (60.3%; $\chi^2 = 6.60$, $p = 0.037$) and greater presence of mania (26.1% vs. 12.3%; $\chi^2 = 32.58$, $p < 0.001$) than the SZ + CB group. There were few clinical differences between patients with schizophrenia, regardless of previous cannabis use. The age of first admission due to psychosis was lower in both psychotic inpatients groups with cannabis use ($M = 26.1$, $SD = 6.4$ in CIP and $M = 25.3$, $SD = 6.2$ in SZ + CB; $\chi^2 = 20.02$, $p < 0.001$). A clinical pattern characteristic of cannabis-induced psychosis was not observed, but the precipitating role of cannabis in the appearance of psychotic symptoms was demonstrated, given the lower age of first admission due to psychosis in cannabis user groups.

Keywords: Psychosis; Schizophrenia; Cannabis; Induced psychosis.

Recibido: Octubre 2018; Aceptado: Enero 2020.

Enviar correspondencia a:

David Rentero Martín. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de octubre. Avda. de Córdoba s/n, 28041, Madrid.
E-mail: davidrente7@hotmail.com.

El consumo de cannabis es frecuente entre los pacientes con trastornos psicóticos. Más del 25% de los pacientes con esquizofrenia tienen una dependencia de cannabis concomitante (Koskinen, Löhönen, Koponen, Isohanni y Miettunen, 2010), aunque es frecuente el policonsumo de otras sustancias (Volkow, 2009).

En las últimas décadas, se han llevado a cabo varios estudios de cohortes con el objetivo de investigar la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia. Después del estudio inicial de Andréasson, Allebeck, Engström y Rydberg (1987), se han realizado otros estudios de cohortes con datos consistentes entre ellos. En general, la mayoría de los autores consideran que el consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en sujetos vulnerables, sobre todo cuando el consumo se produce en edades tempranas y en grandes cantidades (Konings, Henquet, Mahara-jh, Hutchinson y Van os, 2008; Marconi, Di Forti, Lewis, Murray y Vassos, 2016). También se ha observado que este riesgo es mayor que con otras drogas y que es la única droga con la que se ha comprobado un adelanto en la edad de inicio de la psicosis (Large, Sharma, Compton, Slade y Nielssen, 2011). Sin embargo, otros autores han sugerido que, aunque el consumo de cannabis precede a la aparición de los síntomas psicóticos, existiría ya una mayor susceptibilidad para la dependencia de cannabis en sujetos que son vulnerables para el desarrollo de psicosis (Power et al., 2014).

Diversos estudios han demostrado que, en voluntarios sanos, el cannabis produce no solo síntomas positivos sino también síntomas negativos y cognitivos (García-Álvarez, Gomar, García-Portilla y Bobes, 2019), imitando así las características típicas de la esquizofrenia (D'Souza et al., 2004). La psicosis inducida por cannabis supone un estado psicótico cuya resolución se produce antes de un mes, necesitándose para ello tratamiento antipsicótico junto con la abstinencia en el consumo. Los nuevos hallazgos sugieren que una gran cantidad de pacientes con psicosis inducida por cannabis posteriormente desarrollarán afecciones psicóticas crónicas, en alrededor del 50% de los casos (Starzer, Nordentoft y Hjorthøj, 2018). Apoyando el papel causal del cannabis, el uso de cannabis con mayor potencia, medida por la cantidad de tetrahidrocannabinol (THC), ha demostrado presentar mayor riesgo de producir psicosis (Pierre, Gandal y Son, 2016). Asimismo, existen estudios recientes que han demostrado la implicación del consumo de cannabinoides sintéticos en la aparición de síntomas psicóticos transitorios (Monte et al., 2017), psicosis inducidas (Barratt, Cakic y Lenton, 2013), primeros episodios psicóticos (PEP) (Khan, Pace, Truong, Gordon y Moukaddam, 2016) y recaídas psicóticas en pacientes con esquizofrenia (Celofiga, Koprivsek y Klavz, 2014).

Considerando que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo y la evidencia existente de que el sistema endocannabinoide modula dicho proceso cerebral (proliferación celular, neurogénesis, migración neuronal, proyecciones axonales), el consumo de cannabis, especialmente en edades tempranas de la vida, podría interferir en el neurodesarrollo, constituyendo una explicación biológica plausible (Lubman, Cheetham y Yücel, 2015). Keshavan (1999) propuso la integración de tres modelos neurobiológicos sobre la patogénesis de la esquizofrenia: el modelo de desarrollo temprano, de desarrollo tardío y el modelo neurodegenerativo. Es probable que la vulnerabilidad premórbida a la esquizofrenia sea causada por una interacción de múltiples factores genéticos y ambientales que afectan el desarrollo cerebral temprano. La aparición del trastorno en la adolescencia puede estar determinada por los procesos de maduración cerebral tardía, así como por el estrés exclusivo de la adolescencia y el impacto de la exposición repetida a estresores neuroquímicos o de tipo ambiental, como puede ser el consumo de drogas (Keshavan, Gilbert y Diwadkar, 2006).

Algunos autores sugieren que la aparición de cuadros psicóticos en pacientes con consumo de cannabis tiene mecanismos patogénicos distintos a la aparición de la psicosis en no consumidores. La acción del THC sobre el sistema cannabinoide, intacto o ya previamente alterado, podría producir alteraciones neurobiológicas distintas a la esquizofrenia en no consumidores, lo que podría repercutir en distintas manifestaciones clínicas (Murray et al., 2017). Por otro lado, también los receptores cannabinoides CB2 y los mecanismos neuroinflamatorios pueden ser relevantes y podrían tener un papel diferencial entre consumidores y no consumidores (Minichino et al., 2019; Suárez-Pinilla, López-Gil y Crespo-Facorro, 2014). Para otros autores, aunque se llegue al desarrollo de psicosis por distintos mecanismos, se produciría una alteración final común en el sistema NMDA, íntimamente regulado por los receptores cannabinoides CB1 (Sánchez-Blázquez, Rodríguez-Muñoz y Garzón, 2014).

Es controvertido si el consumo de cannabis modifica la presentación clínica de la psicosis y si constituye una entidad clínica diferente. De esta forma, se ha intentado establecer una clínica diferencial entre los cuadros psicóticos que aparecen en los consumidores de cannabis y los no consumidores, lo que podría orientar para el diagnóstico. Los datos son bastante discrepantes. El consumo de cannabis ha sido ligado a mayor gravedad de síntomas positivos y menos gravedad de síntomas negativos (Pencer y Addington, 2003). En pacientes ingresados observaron la presencia de más síntomas neuróticos y más síntomas depresivos en las psicosis inducidas (Rubio et al., 2012; Thompson et al., 2016). Otros autores refieren más hostilidad y síntomas ansiosos en psicosis inducidas por drogas versus psicosis primarias (Fraser, Hides, Philips, Proctor y

Método

Participantes

Se reclutaron un total de 331 pacientes. Los criterios de inclusión del presente trabajo fueron: a) pacientes mayores de 18 años; y b) con criterios para el diagnóstico de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos no especificados, según los criterios del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text rev.*) (American Psychiatric Association, 2000). Los criterios de exclusión fueron: a) presencia de psicosis en contexto de trastornos afectivos; b) antecedentes de traumatismo craneoencefálico moderado-grave; c) diagnóstico previo de retraso mental; y d) antecedentes de abuso o dependencia de otras drogas, excepto cannabis y tabaco.

Se llevó a cabo un muestreo intencional y los pacientes fueron clasificados en pacientes con trastorno psicótico e historia de abuso o dependencia de cannabis y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin abuso o dependencia de drogas, excepto tabaco (EZ). Los pacientes con psicosis y abuso o dependencia de cannabis se subdividieron en esquizofrenia con abuso o dependencia de cannabis (EZ+CB) y psicosis inducidas por cannabis (PIC). Durante las evaluaciones, se produjeron pérdidas de casos (ver Figura 1), antes de su clasificación en grupos y tras ella, ya que los pacientes declinaron su consentimiento para el estudio durante el ingreso.

Según se observa en la Tabla 1, la media de edad de la muestra fue de 36,7 años ($DE = 13,1$), con mayor porcentaje de hombres (68,1%). La mayoría de los pacientes eran solteros (71%) y convivían con la familia de origen (59%). En la comparación entre los tres grupos, la edad basal no se distribuyó de manera equitativa entre los tres grupos ($p < 0,001$). Los pacientes del grupo EZ eran más mayores con respecto al resto de grupos, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Dentro de los pacientes consumidores de cannabis, el grupo EZ+CB eran mayores, si bien esta diferencia no alcanzó una significación estadística.

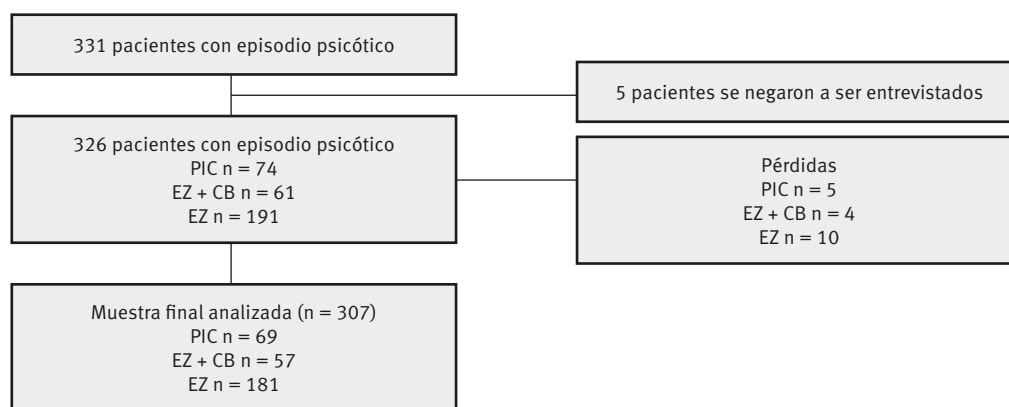


Figura 1. Proceso de selección de la muestra.

PIC: psicosis inducida por cannabis; EZ: pacientes con esquizofrenia; CB: pacientes con abuso o dependencia de cannabis.

Tabla 1. Características sociodemográficas, antecedentes familiares y antecedentes médicos.

	Total (n = 307)	PIC (n = 69)	EZ+CB (n = 57)	EZ (n = 181)	Valor de la prueba
Edad (años)a Media (DE)	36,7 (13,1)	27,4 (6,5)	31,9 (10,1)	41,8 (13,3)	$\chi^2 = 76,61$ $p < 0,001^{***}$
Sexo					
Masculino	209 (68,1%)	57 (82,6%) R.C = 2,9	54 (94,7%) R.C = 4,8	98 (54,1%) R.C = -6,3	$\chi^2 = 41,51$ $p < 0,001^{***}$
Femenino	98 (31,9%)	12 (17,4%) R.C = -2,9	3 (5,3%) R.C = -4,8	83 (45,9%) R.C = 6,3	
Estado civil					
Soltero	218 (71%)	57 (82,6%)	45 (78,9%)	116 (64,1%)	$\chi^2 = 11,23$ $p = 0,024^*$ T apro = 2,84
Casado	56 (18,2%)	8 (11,6%)	6 (10,5%)	42 (23,2%)	
Otros	33 (10,7%)	4 (5,8%)	6 (10,5%)	23 (12,7%)	
Convivencia					
Familia origen	181 (59%)	52 (75,4%)	42 (73,7%)	87 (48,1%)	$\chi^2 = 23,7$ $p = 0,003^{**}$ T apro = 3,64
Familia propia	64 (20,8%)	9 (13%)	7 (12,3%)	48 (26,5%)	
Otra	62 (20,2%)	8 (11,6%)	8 (14%)	46 (25,5%)	
Nivel estudios					
Primario	192 (62,5%)	36 (52,2%)	40 (70,2%)	121 (66,9%)	$\chi^2 = 17,01$ $p = 0,009^{**}$ T apro = -1,33
Secundario	80 (26,1%)	27 (39,1%)	15 (26,3%)	38 (21%)	
Universitario	30 (9,8%)	6 (8,7%)	2 (3,5%)	22 (12,2%)	
Situación laboral					
Paro	88 (28,7%)	35 (50,7%)	17 (29,8%)	36 (19,9%)	$\chi^2 = 60,00$ $p < 0,001^{***}$ T apro = 2,43
Activo	78 (25,4%)	19 (27,5%)	12 (21,1%)	47 (26%)	
ILP	83 (27%)	1 (1,4%)	12 (21,1%)	70 (38,7%)	
Otros	58 (18,9%)	14 (20,2%)	16 (28,1%)	28 (15,5%)	
Hiperactividad infantil	46 (15%)	25 (36,2%)	16 (28,6%)	5 (3,4%)	$\chi^2 = 42,84$ $p < 0,001^{***}$
Antecedentes Familiares					
Dependencia drogas	50 (16,3%)	19 (27,5%)	11 (19,3%)	20 (11%)	$\chi^2 = 10,42$ $p = 0,005^{**}$
Psicóticos	67 (21,8%)	12 (17,4%)	15 (26,3%)	40 (22,1%)	$\chi^2 = 1,47$ $p = 0,47$
Comorbilidad médica	79 (26,1%)	11 (17,3%)	10 (15,6%)	58 (32,2%)	$\chi^2 = 27,84$ $p = 0,26$
IMC basal Media (DE)	26,6 (6,0)	23,4 (3,6)	25,1 (3,8)	28,3 (6,7)	$F = 10,09$ $p < 0,001^{***}$

Nota. DE = desviación estándar. χ^2 = chi-cuadrado. ILP = incapacidad laboral permanente. IMC= índice de masa corporal. F = valor de ANOVA. T apro = T aproximada, empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula. R.C. = residuos corregidos (aKruskal- Wallis). *valores significativos $p < 0,05$; **valores muy significativos $p < 0,01$; ***valores altamente significativos $p < 0,001$.

tica. En cuanto al género, el grupo EZ tenía menor prevalencia de varones de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Al comparar ambos grupos de consumidores, el grupo EZ+CB presentó un porcentaje mayor de varones (94,7%), con significación estadística ($p = 0,036$). En el resto de variables, el grupo EZ convivía con mayor frecuencia con familia propia, presentaba mayor nivel educativo y menor historia familiar de TUS. Además, tenía mayor

frecuencia de patología médica (principalmente hipertensión arterial y diabetes), mayor IMC (Índice de Masa Corporal) y menos frecuencia de antecedentes de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de cada participante, una vez hubieron recibido una descripción completa del estudio. Si los pacientes estaban incapacitados para la toma de decisiones se informó a un familiar.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Instrumentos

Escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). La Escala de los Síndromes Positivo y Negativo desarrollada por Kay, Fiszbein y Opler (1987) y adaptada al español por Peralta y Cuesta (1994), es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la sintomatología en pacientes con esquizofrenia. Se trata de una escala heteroaplicada que se cumplimenta a partir de una entrevista semiestructurada de unos 45 minutos de duración. En su versión original, la escala PANSS está compuesta por 30 ítems agrupados en tres factores: síndrome positivo (compuesto por 7 ítems), síndrome negativo (también formado por 7 ítems) y psicopatología general (compuesto por 16 ítems). Las puntuaciones de cada ítem oscilan en un rango de 1 (ausente), 2 (límite con la normalidad), 3 (leve), 4 (moderado), 5 (moderado/severo), 6 (severo) y 7 (extremadamente grave). Las principales propiedades psicométricas de la escala PANSS están actualmente bien documentadas (Kay, Opler y Lindenmayer, 1989; Kay y Sevy, 1990). Wallwork, Fortgang, Hashimoto, Weinberger y Dickinson (2012) propusieron un modelo de cinco factores de la escala, comúnmente etiquetados como «positivo», «negativo», «cognitivo», «depresivo» y «excitativo». En un estudio español, la consistencia interna para el modelo de cinco factores varió de 0.59 (factor excitado) a 0.90 (factor negativo). Aunque la consistencia interna del factor excitado estaba por debajo del límite ampliamente aceptado de 0.70, estaba cerca de 0.60, un límite aceptable para escalas breves (Rodríguez-Jiménez et al., 2013).

En el presente trabajo, además de usar las puntuaciones totales de la escala PANSS, se utilizaron las subescalas clásicas (positiva, negativa y psicopatología general). Mención especial requiere la subescala negativa, pues fue la utilizada para cuantificar y comparar los síntomas negativos de los tres grupos de pacientes estudiados.

Escala PRISM-IV (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV) (Hasin et al., 1996). Se trata de una entrevista semiestructurada con la que muchos trastornos del DSM-IV pueden diagnosticarse de manera fiable y alta validez en personas que abusan de sustancias, incluida la dependencia de sustancias, el trastorno depresivo mayor primario e inducido por sustancias, el trastorno psicótico primario e inducido por sustancias, algunos trastornos de ansiedad primaria, el trastorno disocial de la personalidad y el trastorno límite de la personalidad. Para el presente trabajo se utilizó la versión española (Torrens, Serrano, Astals, Pérez-Domínguez y Martín-Santos, 2004), que ha demostrado ser una entrevista mejor estructurada y más precisa para el diagnóstico de psicosis inducidas por drogas que la versión en español de la SCID-1 (Structured

Clinical Interview for DSM-IV) (First, Spitzer, Gibbon y Williams, 2002).

Además de los diagnósticos previos, de esta escala se recogió la presencia de conductas heteroagresivas y el predominio de humor disfórico, depresivo o maníaco, así como la presencia de conducta suicida.

Esta escala ha demostrado una fiabilidad al menos tan buena para los pacientes que abusan de sustancias como lo han demostrado otras entrevistas para muestras generales (Hasin et al., 1996).

Cuestionario de consumo de sustancias. Para la evaluación del consumo de sustancias se formularon una serie de preguntas ad hoc referidas al consumo de alcohol y consumo de drogas, concretamente: cannabis, cocaína, drogas de diseño y opiáceos. Con relación al consumo de alcohol se recogió información sobre si el participante era no bebedor, bebedor o ex-bebedor. Asimismo, también se recogió información sobre otras sustancias como Cannabis/Marihuana/Hachís, Cocaína, Drogas de diseño/Metanfetaminas/Éxtasis/LSD y Opiáceos. Para cada una de ellas se solicitó información de la edad de inicio del consumo en años, el tiempo de consumo en meses y los días de consumo en el último mes. Estas preguntas fueron formuladas atendiendo a trabajos previos (Dumas et al., 2002) y escalas previamente validadas (Soto-Brandt et al., 2014). Los pacientes con criterios de abuso o dependencia distinta a cannabis o nicotina, fueron excluidos para el estudio.

Escala Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1992). Se trata de una entrevista semiestructurada, de 45 a 60 minutos de duración, administrada por un clínico o entrevistador capacitado, a lo que se suma otros 10-20 minutos de calificación. Se centra en siete áreas que pueden estar afectadas por el consumo de drogas: salud física, empleo y apoyo financiero, actividad ilegal o criminal, relaciones familiares y sociales, síntomas psiquiátricos y consumo de drogas y alcohol. En cada área se valoran la gravedad de los síntomas y el tratamiento aplicado en los últimos 30 días y a lo largo de la vida.

Las propiedades psicométricas de la escala ASI han sido demostradas en diferentes estudios (Butler, Redondo, Fernandez y Villapiano, 2009; Carise et al., 2001).

Procedimiento del estudio

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2011 en un hospital terciario de la zona sur de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Fundación Alcorcón). Dicho hospital atiende un área urbana de unos 200.000 habitantes y un área rural de aproximadamente 50.000 habitantes, siendo el único hospital de referencia para dicha población.

Los pacientes se reclutaron de manera consecutiva según ingresaban por un episodio psicótico en la unidad de hospitalización breve (UHB) de dicho hospital. Las evaluaciones clínicas del estudio se realizaron durante el ingreso,

por parte de un facultativo especialista en psiquiatría de la UHB, mediante una recogida de datos estandarizada, siendo el único entrevistador del estudio.

Hasta el año 2013, se realizó el seguimiento de algunos pacientes que mantenían contacto con los servicios de salud mental de zona, bien a través del hospital o en consultas externas. Dicho seguimiento se realizó para valorar recaídas y reingresos. El seguimiento de la muestra fue de media 51 meses ($DE = 2,1$), mediana 52 (4-84 meses). En el grupo PIC se realizó el seguimiento de 43 pacientes ($M = 40,2$ meses, $DE = 30,4$), en el grupo EZ+CB el seguimiento fue de 33 pacientes con una media de 58,2 meses ($DE = 31,9$) y en el grupo de EZ se siguieron a 102 pacientes con una media de 59,3 meses ($DE = 31,3$) (diferencias no estadísticamente significativas respecto al grupo de EZ+CB).

Análisis de datos

Todos los análisis fueron realizados comparando los pacientes EZ frente a pacientes EZ+CB y pacientes con PIC. Se hicieron comparaciones entre los tres grupos mediante Test de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher (F) para datos categóricos y el análisis de la varianza ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis para los datos continuos, dependiendo de si se cumplían las suposiciones de normalidad y tamaño muestral. Se utilizó la prueba de Bonferroni como estudio post-hoc y comparación múltiple entre los tres grupos clínicos. Se usó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad. Se calculó el tamaño del efecto en las comparaciones entre grupos mediante la d de Cohen (d). Todos los test fueron bilaterales con una $p < 0,05$. Los análisis se llevaron a cabo mediante el programa estadístico SPSS 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, 2011).

Resultados

Diferencias clínicas

Como muestra la Tabla 2, el grupo EZ presentaba una mayor edad del primer ingreso por psicosis con respecto al resto de grupos. En el análisis post-hoc, dicha diferencia se constató tanto con el grupo PIC ($t = -3,44$; $p = 0,001$; $d = 0,48$) como con el grupo EZ+CB ($t = -3,67$; $p < 0,001$; $d = 0,56$).

No se obtuvo diferencias entre los grupos en cuanto a las puntuaciones totales de la subescala PANSS positiva. Sin embargo, al comparar los diferentes ítems de la subescala, sí que se obtuvieron diferencias en los ítems de excitación ($p < 0,001$) y hostilidad ($p = 0,001$). En el estudio post-hoc, se comprobó que estas diferencias se producían fundamentalmente entre el grupo PIC y el grupo EZ. En la comparación directa, el grupo PIC presentó mayor puntuación en el ítem de excitación con respecto al grupo EZ ($t = 4,64$; $p < 0,001$; $d = -0,76$) pero no con respecto al grupo EZ+CB ($p = 0,70$). En cuanto al ítem hostilidad, también se demostró mayor puntuación del grupo PIC con respecto al

grupo EZ ($t = 3,52$; $p = 0,001$; $d = -0,56$) y del grupo EZ+CB con respecto al grupo EZ ($t = 2,43$; $p = 0,01$; $d = -0,008$). Por el contrario, el grupo EZ+CB presentó mayor puntuación en la subescala PANSS negativa, diferencia que no se produjo con el grupo EZ ($p = 0,54$), pero sí con el grupo PIC ($t = -8,14$; $p < 0,001$; $d = 1,22$).

Por último, en el grupo de EZ había menos frecuencia de humor disfórico ($\chi^2 = 12,92$; $p = 0,02$; $d = 0,13$) y de conductas heteroagresivas ($\chi^2 = 23,75$; $p < 0,001$; $d = 0,25$). Los grupos EZ y EZ+CB tenían mayor frecuencia de alucinaciones auditivas ($\chi^2 = 6,60$; $p = 0,037$; $d = 0,08$), menos frecuencia de estado de ánimo expansivo ($\chi^2 = 30,46$; $p < 0,001$; $d = 0,1$) y mayor desorganización con respecto al grupo PIC ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,11$; $d = 0,14$).

Diferencias evolutivas

La Tabla 3 refleja los siguientes resultados: en el grupo EZ y EZ+CB había menor remisión interepisódica y más recaídas durante el seguimiento con respecto al grupo PIC. En el análisis post-hoc, la diferencia en cuanto a las recaídas se produjo entre el grupo EZ+CB y el grupo PIC ($t = -2,92$; $p = 0,05$; $d = 0,59$). En ambos subgrupos de pacientes con esquizofrenia, no hubo diferencias en el curso evolutivo o porcentaje de recaídas. No había diferencias tampoco en el tiempo de seguimiento.

Diferencias en consumo de drogas

Con respecto al consumo de drogas (ver Tabla 4), había más consumidores de alcohol en el grupo EZ+CB, pero la edad de consumo habitual fue más tardía. Estos consumían mayor cantidad de tabaco. No había diferencias respecto al consumo de cannabis en comparación con el grupo PIC. En la escala ASI, había mayor gravedad en el área de drogas en los inducidos ($M = 6,5$; $DE = 1,3$ vs $M = 5,2$; $DE = 1,8$; $F = 6,7$, $p < 0,001$; $d = -0,78$) y mayor gravedad en el área médica en el grupo EZ+CB ($M = 1,1$; $DE = 0,5$ vs $M = 1,6$; $DE = 1,3$; $F = 27,7$, $p = 0,002$; $d = 0,55$).

En el grupo de EZ había menos consumidores de tabaco, de alcohol y cocaína con respecto al grupo EZ+CB. En la escala ASI había mayor gravedad en las áreas de alcohol ($M = 2,2$; $DE = 1,5$ vs $M = 1,4$; $DE = 1,1$; $F = 8,6$, $p < 0,001$; $d = -0,7$), drogas ($M = 5,2$; $DE = 1,9$ vs $M = 1,8$; $DE = 1,4$; $F = 7,8$, $p < 0,001$; $d = -2,22$) y laboral ($M = 5,4$; $DE = 1,8$ vs $M = 4,3$; $DE = 1,9$; $F = 6,6$, $p < 0,001$; $d = -0,58$) en el grupo de EZ+CB.

Edad del primer ingreso ajustada por sexo

Dado que la edad de ingreso puede estar influida por el sexo se realizó un análisis estratificado. En varones se mantuvo la significación estadística ($F = 5,08$; $p = 0,007$) siendo la media de 25,9 ($DE = 5,6$) en el grupo PIC, 25,2 ($DE = 5,9$) en el grupo EZ+CB y 28,7 ($DE = 8,5$) en el grupo EZ. En el estudio post-hoc, se constató una diferencia entre el grupo PIC y EZ ($t = -2,23$; $p = 0,04$; $d = 0,37$) y entre el grupo EZ+CB y EZ ($t = -2,94$; $p = 0,01$; $d = 0,45$), pero no entre am-

Tabla 2. *Características clínicas.*

	Total (n = 307)	PIC (n = 69)	EZ+CB (n = 57)	EZ (n =181)	Valor de la prueba
Edad primer ingreso, Media (DE)	28,9 (9,8)	26,1 (6,4)	25,3 (6,2)	31,1 (11,2)	$F = 11,56$ $p < 0,001^{***}$
Número ingresos previos, Media (DE)	2,6 (3,7)	0,6 (1)	2,2 (2,2)	3,5 (4,4)	$F = 16,56$ $p < 0,001^{***}$
PANSS Positiva Media (DE)	23,3 (7,1)	24,3 (5,6)	23,3 (7,2)	22,9 (7,6)	$F = 0,81$ $p = 0,445$
PANSS Negativa Media (DE)	20,4 (8,9)	12,9 (5,9)	22,1 (8,9)	23 (8,3)	$F = 32,24$ $p < 0,001^{***}$
Desorganización (pensamiento y conducta)	69 (22,5%)	10 (14,5%)	17 (29,8%)	42 (23,2%)	$\chi^2 = 4,34$ $p = 0,114$
Suicidio					
Ideación	28 (9,1%)	5 (7,2%)	8 (14%)	15 (8,3%)	$\chi^2 = 4,53$ $p = 0,605$
Gestos	23 (7,5%)	5 (7,2%)	2 (3,5%)	16 (8,8%)	
Tentativas	22 (7,2%)	4 (5,8%)	3 (5,3%)	15 (8,3%)	
Delirios					
Paranoide	275(89,6%)	65 (94,2%)	50 (87,7%)	160 (88,4%)	$\chi^2 = 2,06$ $p = 0,357$
Referencia	189(61,6%)	48 (69,6%)	34 (59,6%)	107 (59,1%)	$\chi^2 = 2,41$ $p = 0,299$
Megalomaniaco	66 (21,5%)	16 (23,2%)	15 (26,3%)	35 (19,3%)	$\chi^2 = 1,40$ $p = 0,496$
Místico	74 (24,1%)	17 (24,6%)	12 (21,1%)	45 (24,9%)	$\chi^2 = 4,68$ $p = 0,321$
Somático	23 (7,5%)	4 (5,8%)	3 (5,3%)	16 (8,8%)	$\chi^2 = 1,16$ $p = 0,557$
Otros	95 (30,9%)	16 (23,2%)	15 (26,3%)	64 (35,4%)	$\chi^2 = 4,16$ $p = 0,125$
Alucinaciones					
Auditivas	222 (72,3%)	41 (60,3%) R.C = -2,3	43 (75,4%) R.C = 0,2	138 (76,2%) R.C = 1,7	$\chi^2 = 6,60$ $p = 0,037^*$
Visuales	20 (6,5%)	6 (8,7%)	2 (3,5%)	12 (6,6%)	$\chi^2 = 1,38$ $p = 0,5$
Somáticas	46 (15%)	10 (14,5%)	4 (7%)	32 (17,7%)	$\chi^2 = 3,88$ $p = 0,143$
Otras	13 (4,2%)	3 (4,3%)	1 (1,8%)	9 (5%)	$\chi^2 = 1,11$ $p = 0,574$
Estado de ánimo predominante					
Disforia	77 (25,1%)	23 (33,3%) R.C = 2,1	22 (38,6%) R.C = 2,3	32 (17,7%) R.C = 3,8	$\chi^2 = 30,46$ $p < 0,001^{***}$
Depresivo	65 (21,2%)	9 (13%) R.C = -1,9	12 (21,1%) R.C = 0,0	44 (24,3%) R.C = 1,6	
Mania	41 (13,4%)	18 (26,1%) R.C = 3,1	7 (12,3%) R.C = 0,2	16 (8,8%) R.C = -2,8	
Heteroagresividad					
Leve	37 (12,1%)	8 (11,6%)	7 (12,3%)	22 (12,2%)	$\chi^2 = 23,18$ $p < 0,001^{***}$
Moderada	89 (29%)	28 (40,6%)	20 (35,1%)	41 (22,7%)	
Grave	17 (5,5%)	4 (5,8%)	8 (14%)	5 (2,8%)	

Nota. DE = desviación estándar. χ^2 = chi-cuadrado. F = valor de ANOVA. R.C = residuos corregidos.

*valores significativos $p < 0,05$; **valores muy significativos $p < 0,01$; ***valores altamente significativos $p < 0,001$.

Tabla 3. *Características evolutivas.*

	Total (n = 205)	PIC (n = 43)	EZ+CB (n = 33)	EZ (n = 102)	Valor de la prueba
Remisión interepisódica	117 (57,1%)	43 (100%)	17 (51,5%)	57 (55,8%)	$\chi^2 = 49,32$ $p < 0,001^{***}$
Recaídas	112 (54,6%)	13 (29,5%) R.C = -3,2	25 (64,1%) R.C = 1,8	74 (54,4%) R.C = 1,2	$\chi^2 = 11,41$ $p = 0,003^{**}$

Nota. χ^2 = chi-cuadrado. R.C = residuos corregidos.

*valores significativos $p < 0,05$; **valores muy significativos $p < 0,01$; ***valores altamente significativos $p < 0,001$.

Tabla 4. *Consumo de drogas.*

	PIC (n= 69)	EZ+CB (n= 57)	EZ (n= 181)	Valor de la prueba
Cannabis: edad consumo habitual, Media (DE)	18 (5)	16,4 (3,4)		$F = 1,99$ $p = 0,107$
Cannabis: cigarros día máximo, Media (DE)	7,7 (6,2)	7,2 (5,3)		$F = 0,82$ $p = 0,697$
Tabaco a lo largo de la vida	65 (94,2%)	53 (93%)	102 (56,4%)	$\chi^2 = 50,9$ $p < 0,001^{***}$
Tabaco: cigarros/día Media (DE)	19,1 (11,8)	24,1 (13,9)	25,7 (16,2)	$F = 3,07$ $p = 0,049^*$
Alcohol sin datos de abuso/dependencia	22 (34,9%)	26 (50%)	28 (16,5%)	$\chi^2 = 25,71$ $p < 0,001^{***}$
Alcohol edad uso habitual, Media (DE)	15,6 (1,9)	16,8 (3,5)	18,8 (3,1)	$F = 2,85$ $p = 0,073$
Alcohol UBE máximo Media (DE)	2,2 (6,4)	3,4 (4,7)	0,6 (1,6)	$F = 7,93$ $p < 0,001^{***}$
Alcohol días por semana Media (DE)	2,1 (2,4)	3,2 (2,7)	1,1 (2,1)	$F = 10,7$ $p < 0,001^{***}$
Cocaína sin datos de abuso/dependencia	7 (10,9%)	11 (20,8%)	0 (0%)	$\chi^2 = 33,52$ $p < 0,001^{***}$
Remisión en el consumo de drogas	38 (55,1%)	35 (61,4%)		$\chi^2 = 86,64$ $p < 0,001^{***}$

Nota. DE = desviación estándar. χ^2 = chi-cuadrado. F = valor de ANOVA. UBE = unidades de bebida estándar.

*valores significativos $p < 0,05$; **valores muy significativos $p < 0,01$; ***valores altamente significativos $p < 0,001$.

bos grupos de consumidores. En mujeres, no se mantuvo la significación estadística, probablemente debido a la escasa representación en el grupo EZ+CB (n=3).

Discusión

La mayoría de los estudios recientes examinan las diferencias demográficas y clínicas entre dos grupos de pacientes: los pacientes con esquizofrenia consumidores frente a los no consumidores y no consideran si son psicosis inducidas o esquizofrenia ya establecida. En relación a los trabajos que abordan el concepto de psicosis inducida, la mayoría incluyen pacientes con un diagnóstico de psicosis inducidas por sustancias y aquellos con un diagnóstico de esquizofrenia y abuso de sustancias (Caton, Samet y Hasin, 2000; Dawe et al., 2011; Fraser et al., 2012) sin determinar que la psicosis inducida sea por cannabis o por otras drogas. Tan solo dos estudios también consideran una tercera cohorte de pacientes: pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia que no

tenían abuso o dependencia de otras sustancias (Dragogna et al., 2014; Weibell et al., 2013). De ellos, tan solo el trabajo de Dragogna et al. (2014), habla específicamente de cannabis como sustancia de abuso y de psicosis inducida por cannabis. Además, debido a los criterios de inclusión muestral, los trabajos realizados hasta la fecha han sido heterogéneos respecto a la muestra seleccionada, incluyendo PEP con consumo o no de cannabis, esquizofrenia con antecedentes de consumo de cannabis o no, o comparación entre pacientes crónicos y episodios agudos considerando el consumo o los resultados de un análisis toxicológico.

El concepto utilizado por algunos autores de «psicosis cannábica» implica la presencia de una psicopatología concreta de un subtipo psicótico potencialmente diferente. En una revisión de la literatura donde se seleccionaron ocho estudios, siete de estos observaron, al menos, una diferencia clínica estadísticamente significativa. Por lo que los autores concluyen que no es que no exista la «psicosis cannábica», sólo que desde el punto de vista psicopatológico no es cua-

litativamente diferente de otras formas de psicosis (Baldacchino et al., 2012). Los datos del presente manuscrito apoyarían esta conclusión, no objetivándose diferencias clínicas relevantes que ayuden a establecer una entidad diferenciada de otras psicosis.

Las diferencias sociodemográficas observadas son las esperables. Los consumidores de cannabis son con más frecuencia varones y jóvenes (Kavanagh et al., 2004). Los datos sobre sexo, estado civil, situación laboral es similar a otros estudios (Dawe et al., 2011).

No se observaron diferencias entre los grupos en los antecedentes familiares de psicosis, apoyando el papel de una vulnerabilidad familiar para el desarrollo de psicosis que puede precipitarse con el consumo de cannabis, lo que lleva a destacar el papel de la prevención del consumo en los sujetos de alto riesgo de desarrollo de psicosis. Igualmente, otros autores han apoyado que los individuos con psicosis inducida por cannabis son genéticamente similares a aquellos con trastornos esquizofrénicos (Wilson, Szegedi, Kearney y Clarke, 2018) y se han descrito elevados porcentajes de antecedentes familiares de psicosis en pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis (Bersani, Orlandi, Kotzalidis y Pancheri, 2002). Esto apoya una posible interacción entre consumo de cannabis y la vulnerabilidad genética a la psicosis en el riesgo incrementado de psicosis de estos pacientes. Sin embargo, sí existían diferencias respecto a los antecedentes familiares de trastornos por uso de sustancias.

Se observó la presencia de menos síntomas negativos en los cuadros inducidos, pero no había diferencias entre los dos grupos de pacientes con esquizofrenia. Uno de los hallazgos referidos de forma más constante en la literatura es la presencia de menos síntomas negativos en consumidores de cannabis y de drogas en general (Baldacchino et al., 2012). De cualquier forma, no es habitual considerar si son inducidos o esquizofrenias o el tiempo de evolución del cuadro. Los datos de este estudio sugieren que, en los trastornos inducidos, efectivamente, existen menos síntomas negativos, al igual que señalan otros autores (Caton et al., 2005), pero cuando se considera la presencia de esquizofrenia, esa diferencia desaparece. Así, en estudios donde solo se han considerado la presencia de esquizofrenia tampoco se observó esa diferencia según el consumo (Boydell et al., 2007).

Durante la fase aguda de la psicosis no se observó una diferencia en la puntuación total de la subescala positiva de la PANSS entre los tres grupos de pacientes, al igual que lo referido por otros autores (Boydell et al., 2007; Stone et al., 2014). Sin embargo, sí se evidenció una mayor puntuación en los ítems de excitación y hostilidad en los inducidos frente a los demás grupos como describen otros autores (Baeza et al., 2009). En el presente trabajo, además se observó que en el ítem hostilidad también existieron diferencias entre ambos grupos de pacientes con esquizofrenia.

Una de las características clínicas que se ha considerado relacionadas con las psicosis inducidas es la menor frecuencia de alucinaciones auditivas (Caton et al., 2005; Drake et al., 2011), que también se observó en este trabajo. También eran menos frecuentes los pacientes con presencia de desorganización en los cuadros inducidos. Sin embargo, no hay diferencias en la desorganización en esquizofrenia con o sin consumo de cannabis. La presencia de conductas heteroagresivas ocurría con mayor frecuencia en ambos grupos de consumidores, algo que se ha descrito igualmente en otros pacientes psicóticos con adicciones (Fraser et al., 2012), por lo que se puede considerar relacionado con la presencia del consumo de drogas. En una muestra de pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis había mayor hostilidad que en los no consumidores (Caspari, 1999).

Respecto al estado de ánimo predominante durante la fase aguda, se observaba más disforia en el grupo de EZ+CB y más síntomas maníacos en los cuadros inducidos. Otra característica que se ha sugerido en los cuadros inducidos es la presencia de un humor expansivo. En otros estudios, se ha objetivado que los consumidores de cannabis tenían más síntomas maníacos (McGuire et al., 1994; Núñez y Gurpegui, 2002; Rottamburg, Ben-Arie, Robins, Teggin y Elk, 1982; Stone et al., 2014;) como se objetiva en este estudio. Una explicación es que la presencia de cuadros psicóticos con un humor expansivo, en no consumidores, lo llevaría a filiarse como psicosis afectiva o trastorno esquizoafectivo. Otros autores observaron que los pacientes con psicosis inducida experimentan síntomas maníacos más graves y conducta disruptiva a su llegada al hospital que aquellos con un trastorno psicótico primario (Dawe et al., 2011). En un estudio reciente, se dividieron dos subtipos de trastornos inducidos por cannabis: psicosis inducida por cannabis y trastorno afectivo inducido por cannabis (Shah, Chand, Bandawar, Benegal y Murthy, 2017), alegando que dicha diferenciación en el momento del diagnóstico puede ser valiosa para predecir el curso de la enfermedad y decidir el plan terapéutico. Sin embargo, la mayoría de pacientes con psicosis inducida por cannabis que evolucionaron a trastornos psicóticos presentaron altos porcentajes de síntomas afectivos.

Diversos autores han señalado que existen pocas diferencias clínicas entre pacientes con psicosis, independientemente del consumo (McGuire et al., 1994). La evaluación transversal del cuadro no permite una diferenciación entre psicosis en consumidores de cannabis y otros cuadros psicóticos. Las escasas diferencias clínicas no permiten establecer un adecuado diagnóstico diferencial a través de la valoración exclusivamente psicopatológica. Las psicosis inducidas pueden ser el estadio inicial de la esquizofrenia, ya que sobre el 50% de éstas evolucionan a una esquizofrenia (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto y Munk-Jørgensen, 2005; Caton et al., 2007; Mauri et al., 2017; Sara, Burgess,

Malhi, Whiteford y Hall, 2014; Starzer, et al., 2018) y cuando ésta se establece, la clínica parece indistinguible de la esquizofrenia en no consumidores (Boydell et al., 2007). Por lo tanto, tener en consideración si son psicosis inducidas o no en los estudios clínicos puede explicar parte de las discrepancias observadas.

Otro aspecto a considerar es la presencia de otros trastornos adictivos comórbidos, dado que el policonsumo suele ser habitual. Así, excluyendo los efectos del abuso o dependencia de otras drogas en pacientes con esquizofrenia y dependencia de cannabis, se podrá analizar mucho mejor el impacto que tiene el consumo de cannabis (Dubertret, Bidard, Adès y Gorwood, 2006). Por lo tanto, una fortaleza del presente estudio es la exclusión de criterios de abuso o dependencia de otras drogas distintas al cannabis.

La edad de primer ingreso fue menor en los dos grupos de consumidores, en consonancia con múltiples estudios (Dawe et al., 2011; Van Dijk, Koeter, Hijman, Kahn y Van den Brink, 2012) que sugieren que el consumo de cannabis es, al menos, un factor precipitante de la psicosis. En un metaanálisis se señaló que era la única droga capaz de adelantar la edad de inicio de la psicosis (Large et al., 2011). Debido al efecto de género sobre esta variable, la muestra se estratificó por género. En varones se confirmó la menor edad del primer ingreso en los grupos de consumidores. Se ha referido que el cannabis está asociado a un inicio precoz de los síntomas comparado con otras drogas, especialmente entre las mujeres (Allegrì et al., 2013), y las diferencias en la edad de inicio según el sexo es menor en los consumidores de cannabis, aunque otros autores observan un adelanto independiente del sexo (Dekker et al., 2012).

No se observaron diferencias en el curso evolutivo entre los grupos de EZ+CB y EZ. Habitualmente los consumidores presentan más recaídas y mala adherencia terapéutica (Zammit et al., 2008). En varios estudios, el consumo de cannabis no se asoció con diferencias psicopatológicas, pero las recaídas fueron significativamente más altas entre los consumidores (Caspari, 1999; Van Dijk et al., 2012). Posiblemente, el pequeño número de pacientes seguidos en el grupo de EZ+CB no sea capaz de detectar esas diferencias en este estudio.

Este estudio tiene varios puntos fuertes: compara las características sociodemográficas, clínicas, evolutivas y pronósticas entre tres grupos de pacientes (PIC, EZ+CB, EZ), logrando de esta manera diferenciar entre sujetos con psicosis inducidas y pacientes con trastornos psicóticos crónicos. Aunque son pocas las diferencias psicopatológicas entre las psicosis inducidas por cannabis y la esquizofrenia con consumo de cannabis, sí resulta fundamental su diferenciación en los diferentes estudios y en la práctica clínica, dado que en el caso de las primeras el pronóstico es más favorable y el tratamiento antipsicótico puede verse como un tratamiento a corto plazo, enfatizando sobre el tratamiento del abuso o dependencia de drogas. Así, el cese

en el consumo de cannabis puede llegar a propiciar, en algunos casos, la remisión completa del cuadro, sin llegar a establecerse un trastorno psicótico crónico que, por otra parte, una vez se establece, parece indistinguible de la esquizofrenia. Además, en el estudio se usaron evaluaciones estandarizadas basadas en el consumo de drogas, aspectos sociodemográficos y psicopatología, así como en criterios diagnósticos operacionales para los diagnósticos clínicos. Finalmente, el tamaño de la muestra permitió analizar la presencia de criterios de abuso o dependencia de cannabis de manera exclusiva, eliminando así el efecto de confusión del abuso o dependencia de otras drogas, aunque no el consumo esporádico de éstas.

Sin embargo, los hallazgos deben ser interpretados teniendo en cuenta ciertas limitaciones metodológicas. Este estudio solo incluyó a pacientes que habían tenido contacto con servicios de psiquiatría, excluyendo todos los pacientes que no lo hicieron, como aquellos que acceden a los servicios de adicciones. Además, los datos sobre el consumo de sustancias se recogieron principalmente de lo reportado por los propios pacientes. No se compararon psicosis inducidas con PEP primarios para intentar diferenciar qué características diferenciales de las psicosis inducidas pueden ser debidas al consumo y cuáles al hecho de tratarse de episodios iniciales, como la presencia de síntomas negativos. Además, no se dispone de datos sobre la persistencia en el consumo durante el seguimiento y se produjo pérdida de pacientes durante el mismo.

En conclusión, fueron pocas las diferencias clínicas del grupo PIC en comparación con el resto de grupos: mayor presencia de alteraciones afectivas de tipo maniforme, menor porcentaje de alucinaciones auditivas y sintomatología negativa y, por último, la presencia de mayor cantidad de conductas agresivas. Sin embargo, estas diferencias clínicas desaparecen cuando la esquizofrenia ya está establecida. Además, los pacientes con dependencia de cannabis tienen una edad de inicio de la psicosis más precoz, sugiriendo, al menos, un papel precipitante de esta sustancia en la aparición de trastornos psicóticos. En futuros estudios, deberían tenerse en consideración la diferenciación entre psicosis inducidas y esquizofrenia con abuso o dependencia de cannabis.

Reconocimientos

FA estableció los objetivos, diseñó la búsqueda bibliográfica, escribió el primer borrador de este artículo y los consecutivos borradores fueron revisados por DR, SS, RR y GR. FA contribuyó en el diseño completo del estudio y en la interpretación de los datos. FA y DR contribuyeron en definir los procedimientos del análisis de los datos y realizar el análisis estadístico. FA y SS participaron en la recogida de datos. Todos los autores revisaron el borrador y aprobaron la versión final.

Conflicto de intereses

El Dr. R. Rodríguez-Jiménez ha sido consultor para, participado en actividades de, o recibido ayudas de: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Gobierno Regional de Madrid (S2010/BMD-2422 AGES; B2017/BMD-3740 AGES CM 2-CM), JanssenCilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Ferrer, Juste, Takeda.

El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses ni haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Referencias

- Allegri, F., Belvederi, M., Paparelli, A., Marcacci, T., Braca, M., Menchetti, M., ... Tarricone, I. (2013). Current cannabis use and age of psychosis onset: a gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna. *Psychiatry Research*, 210, 368-370. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.010.
- APA, American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A. y Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 26, 1483-1486.
- Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G. y Munk-Jørgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, 510-515.
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., González-Pinto, A., ... Arango, C. (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research*, 113, 129-137. doi:10.1016/j.schres.2009.04.005.
- Baldacchino, A., Hughes, Z., Kehoe, M., Blair, H., Teh, Y., Windeatt, S. y Crome, I. B. (2012). Cannabis psychosis: examining the evidence for a distinctive psychopathology in a systematic and narrative review. *American Journal on Addictions*, 21, 88-98. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00295.x.
- Barratt, M. J., Cakic, V. y Lenton, S. (2013). Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug and Alcohol Review*, 32, 141-146. doi:10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x.
- Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D. y Pancheri, P. (2002). Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 86-92.
- Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P. y Murray, R. (2007). A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia Research*, 93, 203-210.
- Butler, S. F., Redondo, J. P., Fernandez, K. C. y Villapiano, A. (2009). Validation of the Spanish Addiction Severity Index Multimedia Version (S-ASI-MV). *Drug Alcohol Dependence*, 99, 18-27. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.06.012.
- Carise, D., McLellan, A. T., Cacciola, J., Love, M., Cook, T., Bovasso, G. y Lam, V. (2001). Suggested specifications for a standardized Addiction Severity Index database. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 20, 239-244.
- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 45-49.
- Caton, C. L., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S. y Schanzer, B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 62, 137-145.
- Caton, C. L., Hasin, D. S., Shrout, P. E., Drake, R. E., Dominguez, B., First, M. B., ... Schanzer, B. (2007). Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 190, 105-111.
- Caton, C. L., Samet, S. y Hasin, D. S. (2000). When acute-stage psychosis and substance use co-occur: Differentiating substance-induced and primary psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, 6, 256-266.
- Celofiga, A., Koprivsek, J. y Klavz, J. (2014). Use of synthetic cannabinoids in patients with psychotic disorders: Case series. *Journal of Dual Diagnosis*, 10, 168-173. doi:10.1080/15504263.2014.929364.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Yu-te, W., ... Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1558.
- Dawe, S., Geppert, L., Occhipinti, S. y Kingswell, W. (2011). A comparison of the symptoms and short-term clinical course in inpatients with substance-induced psychosis and primary psychosis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40, 95-101. doi:10.1016/j.jsat.2010.08.002.
- Dekker, N., Meijer, J., Koeter, M., Van den Brink, W., Van Beveren, N., Kahn, R. S., ... Myin-Germeys, I. (2012). Age at onset of non-affective psychosis in relation to cannabis use, other drug use and gender. *Psychological Medicine*, 42, 1903-1911. doi:10.1017/S0033291712000062.
- Dragogna, F., Mauri, M. C., Marotta, G., Armao, F. T., Brambilla, P. y Altamura, A. C. (2014). Brain metabolism in substance-induced psychosis and schizophrenia: A preliminary PET study. *Neuropsychobiology*, 70, 195-202. doi:10.1159/000366485.
- Drake, R. E., Caton, C. L., Xie, H., Hsu, E., Gorroochurn, P., Samet, S. y Hasin, D. S. (2011). A prospective 2-year study of emergency department patients with early-phase primary psychosis or substance-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 168, 742-748.

- Dubertret, C., Bidard, I., Adès, J. y Gorwood, P. (2006). Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research*, 86, 284-290. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10071051.
- Dumas, P., Saoud, M., Bouafia, S., Gutknecht, C., Ecochard, R., Daléry, J.,... d'Amato, T. (2002). Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Research*, 109, 27-35.
- First, M. B., Spitzerm, R. L., Gibbon, M. y Williams, J. B. W. (Eds.) (2002). *Structured clinical interview for DSM-IV-TR Axis I disorders (SCID-I)*. New York, NY: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Department.
- Fraser, S., Hides, L., Philips, L., Proctor, D. y Lubman, D. I. (2012). Differentiating first episode substance induced and primary psychotic disorders with concurrent substance use in young people. *Schizophrenia Research*, 136, 110-115. doi:10.1016/j.schres.2012.01.022.
- García-Álvarez, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P. y Bo-bes, J. (2019). Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis. *Adicciones*, 31, 89-94. doi:10.20882/adicciones.1328.
- Hasin, D. S., Trautman, K. D., Miele, G. M., Samet, S., Smith, M. y Endicott, J. (1996). Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): Reliability for substance abusers. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1195-1201.
- Kavanagh, D. J., Waghorn, G., Jenner, L., Chant, D. C., Carr, V., Evans, M., ... McGrath, J. J. (2004). Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: Multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research*, 66, 115-124.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. y Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kay, S. R., Opler, L. A. y Lindenmayer, J. P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and standardisation. *British Journal of Psychiatry*, 59-67.
- Kay, S. R. y Sevy, S. (1990). Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 537-545.
- Keshavan, M. S. (1999). Development, disease and degeneration in schizophrenia: A unitary pathophysiological model. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 513-521.
- Keshavan, M. S., Gilbert, A. R. y Diwadkar, V. A. (Eds.) (2006). *The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Khan, M., Pace, L., Truong, A., Gordon, M. y Moukaddam, N. (2016). Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *American Journal on Addictions*, 25, 25-27. doi:10.1111/ajad.12318.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G. y Van os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 209-213.
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M. y Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 1115-1130. doi:10.1093/schbul/sbp031.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T. y Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68, 555-561. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5.
- Lubman, D. I., Cheetham, A. y Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 1-16. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.009.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. y Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Mauri, M. C., Di Pace, C., Reggiori, A., Paletta, S. y Colasanti, A. (2017). Primary psychosis with comorbid drug abuse and drug-induced psychosis: Diagnostic and clinical evolution at follow up. *Asian Journal of Psychiatry*, 29, 117-122. doi:10.1016/j.ajp.2017.04.014.
- McGuire, P. K., Jones, P., Harvey, I., Bebbington, P., Toone, B., Lewis, S. y Murray, R. M. (1994). Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, 161-167.
- McLellan, A. T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., ... Argeriou, M. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9, 199-213.
- Minichino, A., Senior, M., Brondino, N., Zhang, S. H., Godwlewska, B. R., Burnet, P. W. J., ... Lennox, B. R. (2019). Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0970.
- Monte, A. A., Calello, D. P., Gerona, R. R., Hamad, E., Campleman, S. L., Brent, J., ... Carlson, R. G. (2017). Characteristics and treatment of patients with clinical illness due to synthetic cannabinoid inhalation reported by medical toxicologists: A ToxIC database study. *Journal of Medical Toxicology*, 13, 146-152. doi:10.1007/s13181-017-0605-9.
- Murray, R. M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D. A., Di Forti, M., Davies, C., ... D'Souza, D. C. (2017). Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, 124, 89-104. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.018.
- Núñez, L. A. y Gurpegui, M. (2002). Cannabis-induced psychosis: A cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 173-178.
- O'Connell, J., Sunwoo, M., McGorry, P. y O'Donoghue, B. (2019). Characteristics and outcomes of young people with substance induced psychotic disorder. *Schizophrenia Research*, 206, 257-262. doi:10.1016/j.schres.2018.11.007.
- Pencer, A. y Addington, J. (2003). Substance use and cog-

- nition in early psychosis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28, 48-54.
- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 31-40.
- Pierre, J. M., Gandal, M. y Son, M. (2016). Cannabis-induced psychosis associated with high potency "wax dabs". *Schizophrenia Research*, 172, 211-212. doi:10.1016/j.schres.2016.01.056.
- Power, R. A., Verweij, K. J., Zuhair, M., Montgomery, G. W., Henders, A. K., Heath, A. C., ... Martin, N. G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*, 19, 1201-1204. doi:10.1038/mp.2014.51.
- Rodríguez-Jiménez, R., Bagney, A., Mezquita, L., Martínez-Gras, I., Sánchez-Morla, E. M., Mesa, N., ... Palomo, T. (2013). Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 143, 77-83. doi:10.1016/j.schres.2012.10.020.
- Rottamburg, D., Ben-Arie, O., Robins, A. H., Teggin, A. y Elk, R. (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet*, 18, 1364-1366.
- Rubio, G., Marín-Lozano, J., Ferre, F., Martínez-Gras, I., Rodríguez-Jiménez, R., Sanz, J., ... Palomo, T. (2012). Psychopathologic differences between cannabis-induced psychoses and recent-onset primary psychoses with abuse of cannabis. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 1063-1070. doi:10.1016/j.comppsy.2012.04.013.
- Sánchez-Blázquez, P., Rodríguez-Muñoz, M. y Garzón, J. (2014). The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: Implications in psychosis and schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 169. doi:10.3389/fphar.2013.00169.
- Sara, G. E., Burgess, P. M., Malhi, G. S., Whiteford, H. A. y Hall, W. C. (2014). The impact of cannabis and stimulant disorders on diagnostic stability in psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75, 349-356. doi:10.4088/JCP.13m08878.
- Shah, D., Chand, P., Bandawar, M., Benegal, V. y Murthy, P. (2017). Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian Journal of Psychiatry*, 30, 180-184. doi:10.1016/j.ajp.2017.10.003.
- Soto-Brandt, G., Portilla Huidobro, R., Huepe Artigas, D., Rivera-Rei, Á., Escobar, M. J., Salas Guzmán, N., ... Castillo-Carniglia, Á. (2014). Evidencia de validez en Chile del Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Adicciones*, 26, 291-302.
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M. y Hjorthøj, C. (2018). Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 175, 343-350. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17020223.
- Statistical Package for the Social Sciences. (2011). *SPSS Base 20.0 User's Guide*. Chicago, IL: SPSS Inc.
- Stone, J. M., Fisher, H. L., Major, B., Chisholm, B., Woolley, J., Lawrence, J., ... Young, A. H. (2014). Cannabis use and first-episode psychosis: Relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychological Medicine*, 44, 499-506. doi:10.1017/S0033291713000883.
- Suárez-Pinilla, P., López-Gil, J. y Crespo-Facorro, B. (2014). Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 40, 269-282. doi:10.1016/j.bbi.2014.01.018.
- Thompson, A., Marwaha, S., Winsper, C., Everard, L., Jones, P. B., Fowler, D., ... Birchwood, M. (2016). Short-term outcome of substance-induced psychotic disorder in a large UK first episode psychosis cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134, 321-328. doi:10.1111/acps.12623.
- Torrens, M., Serrano, D., Astals, M., Perez-Dominguez, G. y Martin-Santos, R. (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1231-1237.
- Van Dijk, D., Koeter, M. W., Hijman, R., Kahn, R. S. y Van den Brink, W. (2012). Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort study. *Schizophrenia Research*, 137, 50-57. doi:10.1016/j.schres.2012.01.016.
- Volkow, N. D. (2009). Substance use disorders in schizophrenia—clinical implications of comorbidity. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 469-472. doi:10.1093/schbul/sbp016.
- Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R. y Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137, 246-50. doi:10.1016/j.schres.2012.01.031.
- Weibell, M. A., Joa, I., Bramness, J., Johannessen, J. O., McGorry, P. D., Ten Velden Hegelstad, W. y Larsen, T. K. (2013). Treated incidence and baseline characteristics of substance induced psychosis in a Norwegian catchment area. *BMC Psychiatry*, 13, 319. doi:10.1186/1471-244X-13-319.
- Wilson, L., Szigeti, A., Kearney, A y Clarke, M. (2018). Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 197, 78-86. doi:10.1016/j.schres.2017.11.001.
- Zammit, S., Moore, T. H., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. y Lewis, G. (2008). Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 193, 357-363. doi:10.1192/bjp.bp.107.046375.

Estudio para la determinación de medidas de resultados en salud relevantes en el trastorno por consumo de opiáceos. Análisis de decisión multicriterio

Study to determine relevant health outcome measures in opioid use disorder: Multicriteria decision analysis

JOAN COLOM*, NESTOR SZERMAN**, ELIAZAR SABATER***, FRANCISCO FERRE****, FRANCISCO PASCUAL*****, ANTONI GILABERT-PERRAMON*****, MIGUEL ÁNGEL CASADO***, JULIO BOBES*****, GRUPO DE TRABAJO MCDA-ODU*****.

* Subdirector general de Drogodependencias y Director del Programa de Prevención, Control y Atención al VIH, las ETS y las Hepatitis Víricas. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. ** Presidente de la Fundación Patología Dual, Jefe del Servicio de Salud Mental «Retiro» del Hospital Universitario Gregorio Marañón. *** Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). **** Jefe de Servicio de Psiquiatría B del Hospital Gregorio Marañón, Coordinador de la Estrategia de Salud Mental en el Sistema Nacional de Salud. ***** Presidente de Socidrogalcohol, Coordinador de la Unidad de Conductas Adictivas de Alcoy (Alicante). ***** Director del Área Farmacia y del Medicamento del Consorcio de Salud y Social de Catalunya, Profesor Asociado de Farmacia Clínica y Farmacoterapia de la Universidad de Barcelona. ***** Presidente de la Sociedad Española de Psiquiatría, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo. ***** Grupo de Trabajo MCDA-ODU: Aimee Ruiz, Álvaro Crespo, Ana Beltrán, Carlos Pino, Carmen Ripoll, Carmen Gimeno, Celia del Pino, Cesar Pereiro, Francina Fonseca, Javier Ogando, Juan Ramírez, Juan Jesús Ruiz, Manuel Conde, Manuel Martínez, Marisa Dorado.

Resumen

El objetivo fue establecer los resultados en salud con mayor relevancia en la evaluación de programas de tratamiento de sustitución de opiáceos (PTSO) en pacientes con trastorno por consumo de opiáceos (TCO) en España. Se realizó un análisis de decisión multicriterio con 3 fases: 1) definición de conceptos y criterios a evaluar; 2) cribado y ponderación de criterios mediante un experimento de elecciones discretas; 3) proceso deliberativo. Los criterios de la fase 1 fueron: consumo de sustancias (opiáceos, alcohol, tabaco, estimulantes y cannabis), trastornos mentales (trastorno afectivo ansioso, psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno límite de personalidad, trastornos de personalidad antisocial, trastorno por juego y otras alteraciones del control de los impulsos), nivel de discapacidad, adherencia, enfermedades médicas (comorbilidades, conductas de riesgo, enfermedades infecciosas y de transmisión sexual), aspectos psicosociales (conducta hostil y/o violenta, presencia de problemas laborales), discapacidad funcional (calidad de vida, satisfacción con el tratamiento y servicio, funcionamiento social). En la fase 2 se determinaron los factores fundamentales en la elección de un PTSO, revisados en el proceso deliberativo: remisión del consumo de sustancias (opiáceos, alcohol y estimulantes), mejoría en el manejo de otros trastornos mentales (psicosis y trastorno límite de la personalidad),

Abstract

The aim of the current study was to establish the most relevant health outcomes to assess opioid substitution treatment programmes (OSP) in patients with opioid use disorder (OUD) in Spain. A multicriteria decision analysis was applied in 3 phases: 1) concepts and criteria definitions; 2) criteria screening and weighting by means of a discrete choice experiment; 3) deliberative process. Criteria established in phase 1 were: substance use (opioids, alcohol, tobacco, stimulants and cannabis), other mental disorders (affective/anxiety disorder, psychosis, attention deficit hyperactivity disorder, borderline personality disorder, antisocial personality disorder, gambling disorder and other impulse control disorders), level of disability, adherence, medical illnesses (medical comorbidities, risk behaviours, infectious and sexually transmitted diseases), psychosocial aspects (hostile and/or violent behaviour and work problems), functional disability (quality of life, treatment and service satisfaction, social functionality). In phase 2, the most relevant factors in OSP were determined, and subsequently assessed in the deliberative process: remission of substance use (opioids, alcohol and stimulants), improvement of other mental disorders (psychosis and borderline personality disorder), improvement in comorbidity management, and improvement in social functionality, with a weighting of 56.5%, 21.9%, 11.0%, and 10.7%,

Recibido: Noviembre 2018; Aceptado: Mayo 2020.

Enviar correspondencia a:

Miguel Ángel Casado. Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). Paseo Joaquín Rodrigo 4-I. 28224 Pozuelo de Alarcón (Spain). Teléfono: 91 715 91 47. E-mail: ma_casado@porib.com.

mejoría en manejo de comorbilidades médicas y mejoría en el funcionamiento social, con un peso del 56,5%, 21,9%, 11,0% 10,7% respectivamente. Este análisis define los resultados sanitarios más relevantes en PTSO en pacientes con TCO en España, favoreciendo la toma de decisiones y la gestión socio-sanitaria de los recursos existentes.

Palabras clave: Trastorno por consumo de opiáceos; Programas de tratamiento de sustitución de opiáceos; Análisis de decisión multicriterio; Medidas de resultados en salud; Experimento de elecciones discretas.

La gestión de los trastornos por consumo de opiáceos (TCO) representa un importante reto, desde la perspectiva sanitaria y social. Para su manejo, se han consolidado una serie de abordajes farmacológicos y psicológicos definidos por profesionales expertos en salud mental y adicciones, con diferentes dispositivos asistenciales (Pilling, Strang y Gerada, 2007; Socidrogalcohol, 2016). A pesar de ello, en Europa, se ha estimado que los consumidores de opiáceos tienen una probabilidad de mortalidad al menos 5-10 veces mayor en comparación con el resto de población de la misma edad y género, siendo la sobredosis la principal causa de muerte. En 2015 se calcula que como mínimo se produjeron 7.585 muertes por sobredosis asociadas al consumo de al menos una droga ilegal en los estados miembros de la Unión Europea, detectándose opioides en el 81 % de estas muertes por sobredosis. (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2017). En este mismo sentido, en Estados Unidos, se ha detectado, en los últimos años, un aumento de los problemas derivados del consumo de opiáceos y de las muertes asociadas a las sobredosis de heroína y opiáceos sintéticos legales e ilegales (Hedegaard, Warner y Miniño, 2017).

El manejo de las adicciones es especialmente complejo dado que presenta una afectación multidimensional, que compromete de forma significativa el estilo de vida de las personas que lo sufren y de la comunidad en la que viven (Barrio et al., 2016; Fernández Miranda, 2001; Gedeon et al., 2019; Jiménez-Treviño et al., 2011; Martínez-Luna et al., 2018; Pedrero-Pérez y Grupo MethaQoL, 2017; Torrens, Mestre-Pintó, Montanari, Vicente y Domingo-Salvany, 2017). Por tanto, la valoración de los resultados en salud de las intervenciones sanitarias utilizadas en el inicio y mantenimiento de los programas de tratamiento de sustitución de opiáceos en pacientes con TCO debería considerar indicadores psiquiátricos, psicológicos, biológicos y socioeconómicos. Tradicionalmente, la medida fundamental de eficacia de estas intervenciones ha sido la abstinencia, indudablemente un factor muy importante, pero no suficiente para establecer la recuperación de un paciente (Cloud y Granfield, 2008). Adicionalmente, se han empleado otros indicadores como la retención en el programa de tratamiento, la reducción de los consumos no prescritos de opiáceos o de otras drogas secundarias,

respectively. The current analysis defines the main health outcomes in OSP in patients with OUD in Spain, supporting decision making and socio-health management of existing resources.

Keywords: Opioid use disorder; Opioid substitution programmes; Multicriteria decision analysis; Health outcomes; Discrete choice experiment.

o la disminución de la criminalidad y de la morbimortalidad (Iraurgi, 2000). Además, en la evaluación de programas de tratamiento de sustitución de opiáceos se han incorporado una serie de factores, como la satisfacción y la percepción del tratamiento en los estudios de calidad y efectividad de la atención sanitaria (Bobes, Casas y Gutiérrez, 2011; Pérez de los Cobos et al., 2004; Sociedad Española de Toxicomanías, 2006; Stahler y Cohen, 2000; Treolar, Fraser y Valentine, 2007; Trujols y Pérez de los Cobos, 2005). Se ha comprobado que los pacientes con una mejor satisfacción con la intervención tienen una mayor aceptabilidad de los programas de tratamiento, produciendo una mejor adherencia y retención a estos programas (Bilbao Acedos, Lozano Rojas, Ballesta Gómez y González-Saiz, 2009; Fan, Burman, McDonnell y Fihn, 2005; World Health Organization, United Nations International Drug Control Programme y European Monitoring Center on Drugs and Drug Addiction, 2000). El gran reto en la toma de decisiones en base a resultados en salud surge cuando se pretende integrar y ponderar todos estos indicadores para ayudar a los agentes decisores (profesionales y gestores sanitarios, administradores políticos y sociales) a establecer la estrategia más segura, efectiva y eficiente, sin derivar en una simplificación de la problemática. El Análisis de Decisión Multicriterio (ADMC) permite un abordaje adecuado en la toma de decisiones en entornos complejos, ya que permite sistematizar la decisión en diferentes etapas, estableciendo y estimando las preferencias de los decisores de una manera explícita (Marsh et al., 2016; Thokala et al., 2016; Thokala y Duenas, 2012).

El número de ADMC a nivel internacional es escaso y, entre otros, se ha centrado en patologías concretas, como enfermedades raras o VIH/SIDA (Goetghebeur et al., 2008; Paulden, Stafinski, Menon y McCabe, 2015; Schlander et al., 2016; Sussex et al., 2013; Wagner, Khoury, Willet, Rindress y Goetghebeur, 2015; Youngkong, Teerawattananon, Tantivess y Baltussen, 2012), en la aplicación del marco de evaluación EVIDEM para evaluación de intervenciones en enfermedades ultra-raras por sistemas sanitarios (Goetghebeur et al., 2011), como por ejemplo, Servicio Catalán de Salud (España) (Gilbert-Perramon et al., 2017), en la incorporación de innovaciones en determinadas áreas geográficas, como Lombardía (Italia) (Radaelli et al., 2014) y

en la priorización de intervenciones sanitarias en Noruega (Defechereux et al., 2012).

En este sentido, el objetivo de este trabajo es la generación de un marco de evaluación de los resultados en salud con mayor relevancia en los programas de tratamiento de sustitución de opiáceos en pacientes con TCO en España, mediante la metodología del ADMC, que facilite, desde el punto de vista de la gestión clínica, la valoración objetiva de estas intervenciones.

Método

El proceso de ADMC se ha realizado siguiendo las recomendaciones internacionales que definen los pasos a seguir en su desarrollo (Marsh et al., 2016; Thokala et al., 2016; Thokala et al., 2012). En el estudio se diferenciaron 3 fases, en base a las tareas a realizar: 1) una primera fase de definición de los conceptos y criterios que se deberían utilizar en la evaluación de los programas de tratamiento de sustitución de opiáceos en pacientes con TCO; 2) una segunda fase de cribado y ponderación de estos criterios; 3) un proceso deliberativo, para establecer una conclusión final sobre todo el proceso (Bobes et al., 2018).

El proyecto ha contado con la participación de un panel de 20 expertos españoles de referencia a nivel nacional e internacional en el manejo clínico de la salud mental y conductas adictivas, así como representantes de Sociedades Científicas y responsables de política sanitaria.

Fase 1: Definición de criterios y niveles

El objetivo fundamental de esta fase fue establecer los criterios para evaluar la idoneidad de las intervenciones en el tratamiento del TCO. Para ello, participaron 5 expertos en el abordaje de los TCO. En primer lugar, se envió a los expertos un cuestionario en el que se proponían una serie de criterios y medidas de resultados y una propuesta con diferentes perfiles de pacientes, a considerar en la elección de un programa para el tratamiento del TCO. Tras la cumplimentación y el procesamiento de las respuestas a este primer cuestionario, se estableció un consenso sobre los criterios y niveles a considerar con los 5 expertos durante una reunión presencial. En este consenso se estableció una matriz de rendimiento, comúnmente denominado por el término en inglés «performance matrix», que fue utilizada en la fase posterior.

Fase 2: Cribado y ponderación de criterios

El objetivo fundamental de esta fase fue el cribado de aquellos criterios considerados como importantes en la toma de decisiones y la ponderación de cada uno de ellos. Así, se diseñó un cuestionario basado en la metodología Experimento de Elecciones Discretas (en inglés, *Discrete Choice Experiment*, DCE), según las recomendaciones internacionales de buenas prácticas (Bridges et al., 2011; Reed

Johnson et al., 2013). Este cuestionario fue cumplimentado por 15 expertos que participaron exclusivamente en esta fase, además de 3 expertos de la fase 1.

Los ítems del cuestionario estaban compuestos por pares de intervenciones hipotéticas y perfiles de paciente. Las intervenciones se establecieron a partir de la combinación de los niveles de cada uno de los criterios consensuados en la fase 1 (Tabla 1). En base a estos criterios era necesario generar 72 pares de intervenciones para estimar la ponderación de cada uno de los criterios. Para facilitar la cumplimentación del DCE, se generaron dos versiones del cuestionario de 36 ítems cada uno. En el diseño de las intervenciones consideradas en los ítems se optó por un diseño ortogonal mediante el paquete «Support.Ces» (Aizaki, 2012).

Los perfiles de los pacientes incluidos en el cuestionario se diseñaron en base a las características consideradas como relevantes por el panel de expertos en la fase 1, con el objetivo de evaluar si las características de estos pacientes tenían influencia en la valoración de las intervenciones, en base a los criterios establecidos. Se generaron 21 perfiles de pacientes utilizando un algoritmo de diseño factorial fraccionado con optimización de Federov. Para la obtención de los perfiles de los pacientes se utilizó el paquete «AlgDesign» (Wheeler, 2004).

Tras obtener las respuestas al cuestionario se realizaron dos análisis estadísticos mediante modelos de regresión logística multinomial, uno para cribar los criterios y otro para estimar las ponderaciones.

En el análisis de cribado se asumió como criterio de selección, que el coeficiente de ese criterio tuviera un valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Con las variables cribadas se ajustó un segundo modelo de regresión logística multinomial para estimar la ponderación de los criterios cribados. En la ponderación de los criterios se utilizó la siguiente fórmula:

$$WD_i = \frac{e^{\beta_{Di}}}{\sum_{D1}^{Dn} e^{\beta_D}} * 100$$

D_i = Dominio

WD_i = Porcentaje de peso Dominio i

β_i = Coeficiente modelo para el Dominio i

Además, se realizó otro análisis cualitativo del patrón de respuesta para evaluar la influencia que podían tener las características de los pacientes en la elección de una intervención. El método de análisis se detalla en el Anexo 1.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R versión 3.2.3.

Fase 3: Proceso deliberativo

El objetivo de esta fase fue realizar una reflexión e interpretación de los criterios cribados y sus ponderaciones. Además, se revisaron que características del perfil de pacientes tenían una influencia relevante en los criterios de

Tabla 1. *Criterios y niveles evaluados.*

Criterios		Niveles
Consumo de sustancias	Opiáceos	Sin remisión Remisión parcial//Remisión total Precoz (Según DSM-5 Al menos 3 meses y menos de 12 meses) Remisión Total prolongada (Según DSM-5 más de 12 meses)
	Alcohol	Sin remisión Remisión parcial//Remisión total Precoz (Según DSM-5 Al menos 3 meses y menos de 12 meses) Remisión Total prolongada (Según DSM-5 más de 12 meses)
	Tabaco	Sin remisión Remisión parcial//Remisión total Precoz (Según DSM-5 Al menos 3 meses y menos de 12 meses) Remisión Total prolongada (Según DSM-5 más de 12 meses)
	Estimulantes	Sin remisión Remisión parcial//Remisión total Precoz (Según DSM-5 Al menos 3 meses y menos de 12 meses) Remisión total prolongada (Según DSM-5 más de 12 meses)
	Cannabis	Sin remisión Remisión parcial//Remisión total Precoz (Según DSM-5 Al menos 3 meses y menos de 12 meses) Remisión total prolongada (Según DSM-5 más de 12 meses)
Trastornos mentales	Trastornos afectivos / ansiosos	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
	Psicosis	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
	Trastorno Límite de la personalidad	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
	Personalidad antisocial	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
	Otras conductas compulsivas (juego...)	Sin Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5 Mejoría en la psicopatología establecida según criterios DSM-5
Nivel de discapacidad		Sin mejoría el funcionamiento social evaluada mediante el cuestionario el WHO_DAS II Mejoría del funcionamiento social evaluada mediante el cuestionario el WHO_DAS II
Adherencia a la intervención		Con adherencia menor de un 70% de las visitas Con adherencia por encima de un 70% de las visitas
Enfermedades médicas	Comorbilidades: Cuadro clínico derivado (o no) del consumo de sustancias.	Sin mejoría en comorbilidades medicas Con mejoría en comorbilidades medicas
	Conducta de riesgo (sexual, higiénicas, etc)	Con reducción de conductas de riesgo Sin reducción de conductas de riesgo
	Enfermedades infecciosas (hepatitis víricas, HIV)	Con beneficios terapéuticos en el manejo de enfermedades infecciosas. Sin beneficios terapéuticos en el manejo de enfermedades infecciosas.
	Enfermedades de transmisión sexual	Con beneficios terapéuticos en el manejo de enfermedades de transmisión sexual Sin beneficios terapéuticos en el manejo de transmisión sexual
Psicosociales	Conducta hostil y/o violenta	Sin efecto en conducta hostil y o violenta Reducción de frecuencia conducta
	Presencia problemas laborales	Sin efecto en problemas laborales Reducción de los problemas laborales
Capacidad funcional	Calidad de vida	Sin mejoría establecida en base a cuestionario SF-36 Con mejoría establecida en base a cuestionario SF-36
	Satisfacción con el tratamiento y con el Servicio	Sin mejoría establecida en base a Escala de Verona de Satisfacción con el Servicio (VSSS-32) Con mejoría establecida en base a Escala de Verona de Satisfacción con el Servicio (VSSS-32)
	Funcionamiento social	Sin mejoría establecida en base a Escala de Apoyo Social de Duke-UNC Con mejoría establecida en base a Escala de Apoyo Social de Duke-UNC

decisión en la elección de una intervención. Esta fase contó con la participación de los 5 expertos de la fase 1.

Resultados

Definición de criterios y niveles

Los criterios y niveles consensuados por los expertos para la evaluación de los programas de tratamiento de sustitución de opiáceos en pacientes con TCO, tras la reunión de consenso con los expertos de la fase 1, se muestran en la Tabla 1. En el *consumo de sustancias*, se valoraba si tras la intervención se produce una remisión (total o parcial) del consumo de opiáceos, alcohol, tabaco, estimulantes y cannabis, según criterios DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). En el apartado de *trastornos mentales*, se consideraba si la intervención supone una mejoría de la psicopatología establecida según criterios DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Los trastornos mentales considerados fueron el trastorno afectivo/ansioso, psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno límite de personalidad, trastornos de personalidad antisocial, trastorno por juego y otras conductas compulsivas. Mediante el cuestionario WHODAS II (World Health Organization, 2010; Üstün et al., 2010) se valoraba si la intervención produjese una disminución en el *nivel de discapacidad*. Un factor adicional importante fue la *adherencia a la intervención*, considerando como criterio de adherencia la asistencia al 70% de las visitas.

En las *enfermedades médicas*, se consideraba si la intervención pudiera tener efectos beneficiosos en la consciencia del cuidado de otras comorbilidades (asociadas o no al consumo de sustancias), en la reducción de conductas de riesgo (sexual, higiénicas, etc.), mejoría en el manejo de enfermedades infecciosas (hepatitis víricas y HIV), así como en la adopción de conductas preventivas para evitar enfermedades de transmisión sexual (ETS).

La conducta hostil y/o violenta (valorada como reducción de la frecuencia de este tipo de conductas) y la presencia de problemas laborales (disminución de los problemas laborales.) fueron englobadas en *aspectos psicosociales*.

La *discapacidad funcional* se evaluó en términos de calidad de vida (mejoría en base al cuestionario SF-36 (Fernández Miranda, 2003; Fernández Miranda, González G^a-Portilla, Saiz Martínez, Gutiérrez Cienfuegos y Bobes García, 1999; Fernández Rodríguez, Fernández Sobrino y López Castro, 2016; Iraurgi Castillo, 2008; Ware y Sherbourne, 1992)), satisfacción con el tratamiento y con el servicio (mejoría en base a Escala de Verona de Satisfacción con el Servicio (Pérez de los Cobos et al., 2004)). Se consideró si tras la intervención pudiera haber una mejoría en el funcionamiento social (en base a la Escala de Apoyo Social de Duke-UNC (Ayala et al., 2012; Bellón Saameño, Delgado Sánchez, Luna del Castillo y Lardelli Claret, 1996; de la Revilla et al., 1991)).

Características de los pacientes

Los expertos participantes en la fase 1 establecieron las características del perfil de un paciente que debían ser consideradas en la elección de una intervención. Una característica importante fue la edad de los pacientes, que se estratificó en 5 categorías basadas en un estudio reciente realizado en España (Carrera et al., 2016): menores de 18 años, de 18 a 24 años, de 25 a 34 años, de 35 a 44 años y mayores de 45. Otras características relevantes fueron las recaídas (vuelta al patrón habitual de consumo) de los pacientes con 2 categorías (sí/no) y el tiempo con adicción (<1 año, de 1 a 2 años y >2 años). Como variables relacionadas con los tratamientos se consideraron: el número de tratamientos previos (ninguno, 1, 2 o ≥3 tratamientos recibidos), el tipo de tratamiento recibido previamente (tratamiento con antagonistas opiáceos, tratamiento con agonistas opiáceos y tratamiento libre de fármacos) y la localización de administración de los tratamientos previos (régimen ambulatorio, centro de día y unidad de deshabitación residencial –Comunidad Terapéutica–). Otra cuestión importante, para los expertos era conocer si los pacientes tenían antecedentes delictivos (encausado judicialmente por delitos relacionados con el consumo de sustancias y no encausado).

Cribado de criterios

En la Tabla 2 se muestran los coeficientes del modelo de regresión logística multinomial ajustado en el cribado de los criterios. En un primer modelo con un ajuste para todos los criterios, el factor más importante en la elección de una intervención para el tratamiento de pacientes con TCO es la remisión (tanto total como parcial) del consumo de opiáceos. Asimismo, se estableció la remisión total del consumo de alcohol y/o de estimulantes como un factor relevante en la elección. Otros criterios generales con coeficientes con valores estadísticamente significativos fueron los trastornos mentales (psicosis y trastorno límite de la personalidad), enfermedades médicas (comorbilidades) y la discapacidad funcional (funcionamiento social).

Ponderación de criterios

En función de los criterios cribados (con coeficientes con valores estadísticamente significativos) se ajustó un modelo de regresión logística multinomial para la estimación de los pesos de cada uno de estos criterios en la toma de decisión de una intervención en el tratamiento de pacientes con TCO. En la Figura 1 se muestran los valores del modelo resultante. El factor de mayor peso sería la remisión del consumo de sustancias con 56,5% del peso total en la elección; en segundo lugar, la presencia de los trastornos mentales con un 21,9%; en tercer lugar, la presencia de enfermedades médicas con un 11,0% y finalmente, la discapacidad funcional con un 10,7%.

Tabla 2. Coeficientes del modelo de regresión logística multinomial cribado.

Criterios			coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
Consumo de sustancias	Opiáceos	Remisión parcial	0,571	1,770	0,115	4,98	<,001*
		Remisión total	0,727	2,069	0,112	6,52	<,001*
	Alcohol	Remisión parcial	0,184	1,202	0,107	1,72	,085
		Remisión total	0,281	1,325	0,104	2,69	,007*
	Tabaco	Remisión parcial	0,104	1,110	0,103	1,02	,309
		Remisión total	0,012	1,012	0,105	0,12	,907
	Estimulantes	Remisión parcial	0,038	1,039	0,108	0,35	,725
		Remisión total	0,262	1,299	0,104	2,53	,012*
	Cannabis	Remisión parcial	0,097	1,101	0,103	0,93	,351
		Remisión total	0,052	1,053	0,104	0,49	,622
Trastornos mentales	Trastornos afectivos / ansiosos		0,057	1,059	0,084	0,68	,496
	Psicosis		0,211	1,235	0,085	2,50	,013*
	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad		0,134	1,144	0,084	1,59	,111
	Trastorno Límite de la personalidad		0,165	1,180	0,084	1,96	,049*
	Personalidad antisocial		-0,002	0,998	0,084	-0,03	,979
	Otras conductas compulsivas (juego...)		0,046	1,047	0,084	0,55	,583
Nivel de discapacidad			0,121	1,129	0,084	1,44	,150
Adherencia a la intervención			0,062	1,064	0,084	0,74	,461
Enfermedades médicas	Comorbilidades		0,183	1,201	0,085	2,17	,030*
	Conducta de riesgo		-0,118	0,889	0,084	-1,40	,163
	Enfermedades infecciosas		-0,056	0,946	0,084	-0,66	,510
	Enfermedades de transmisión sexual		0,150	1,161	0,084	1,77	,076
Psicosociales	Conducta hostil y/o violenta		0,059	1,060	0,084	0,70	,485
	Presencia problemas laborales		0,103	1,108	0,084	1,22	,224
Capacidad funcional	Calidad de vida		0,010	1,010	0,084	0,11	,910
	Satisfacción con el tratamiento y con el servicio		0,061	1,063	0,084	0,73	,468
	Funcionamiento social		0,175	1,192	0,084	2,08	,037*

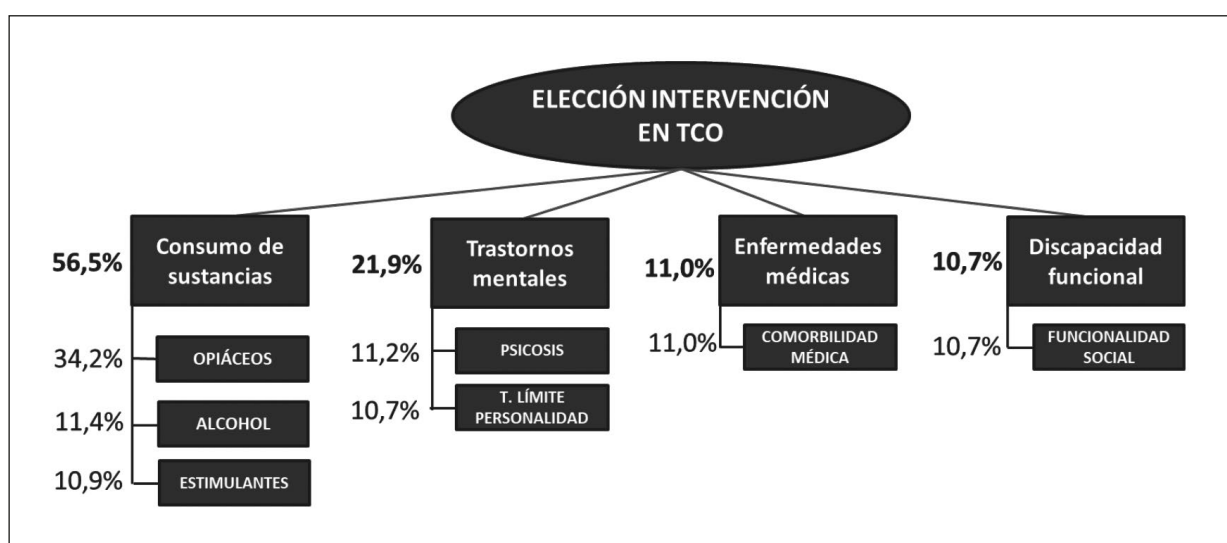


Figura 1. Resultados de la ponderación de los criterios cribados.

Análisis según perfiles de pacientes

En la Figura 2 se muestran estos modelos y sus ponderaciones. En el análisis según perfiles se detectó que, en los pacientes con una edad de 25-34 años, un criterio adicional recomendable a considerar era que la intervención reduzca la aparición de enfermedades de transmisión sexual.

Además, en aquellos pacientes con causas judiciales por delitos relacionados con el consumo de sustancias, en la elección de una intervención, se debería tener en cuenta que esta disminuyese la conducta hostil y/o violenta.

Discusión

Los ADMC son unas herramientas muy versátiles ya que permiten abordar la complejidad de la toma de decisiones de una manera transparente y reproducible. Además, facilitan la integración de diferentes perfiles de decisores, clínicos, farmacéuticos, personal de enfermería, gerentes y directores, administraciones públicas regionales y nacionales, e incluso pacientes. De esta forma, se puede establecer un marco de diálogo para consensuar los diferentes

intereses, facilitando la toma de decisiones en base a las preferencias de todos los agentes implicados.

Desde la perspectiva de los expertos clínicos que han participado en este estudio, se confirma que el factor fundamental en la elección de una intervención y posterior recuperación de un paciente con TCO es la remisión de la conducta de consumo de opiáceos. Otros factores relevantes serían la remisión de la conducta de consumo de alcohol y de estimulantes. Esto podría deberse a la conducta de uso de múltiples sustancias por este tipo de pacientes, con lo que el objetivo de la intervención sería el cese de la conducta adictiva.

Otros factores clave en este estudio que serían esenciales para la recuperación de un paciente con TCO, son la mejoría en comorbilidades psiquiátricas, en el manejo de comorbilidades médicas y en la función social. La mejoría en comorbilidades psiquiátricas podría tener relación con el hecho de que en estos pacientes es muy común que, además del trastorno por consumo de opiáceos, sufran alguna otra comorbilidad o condición clínica relevante (Szerman et al., 2017).

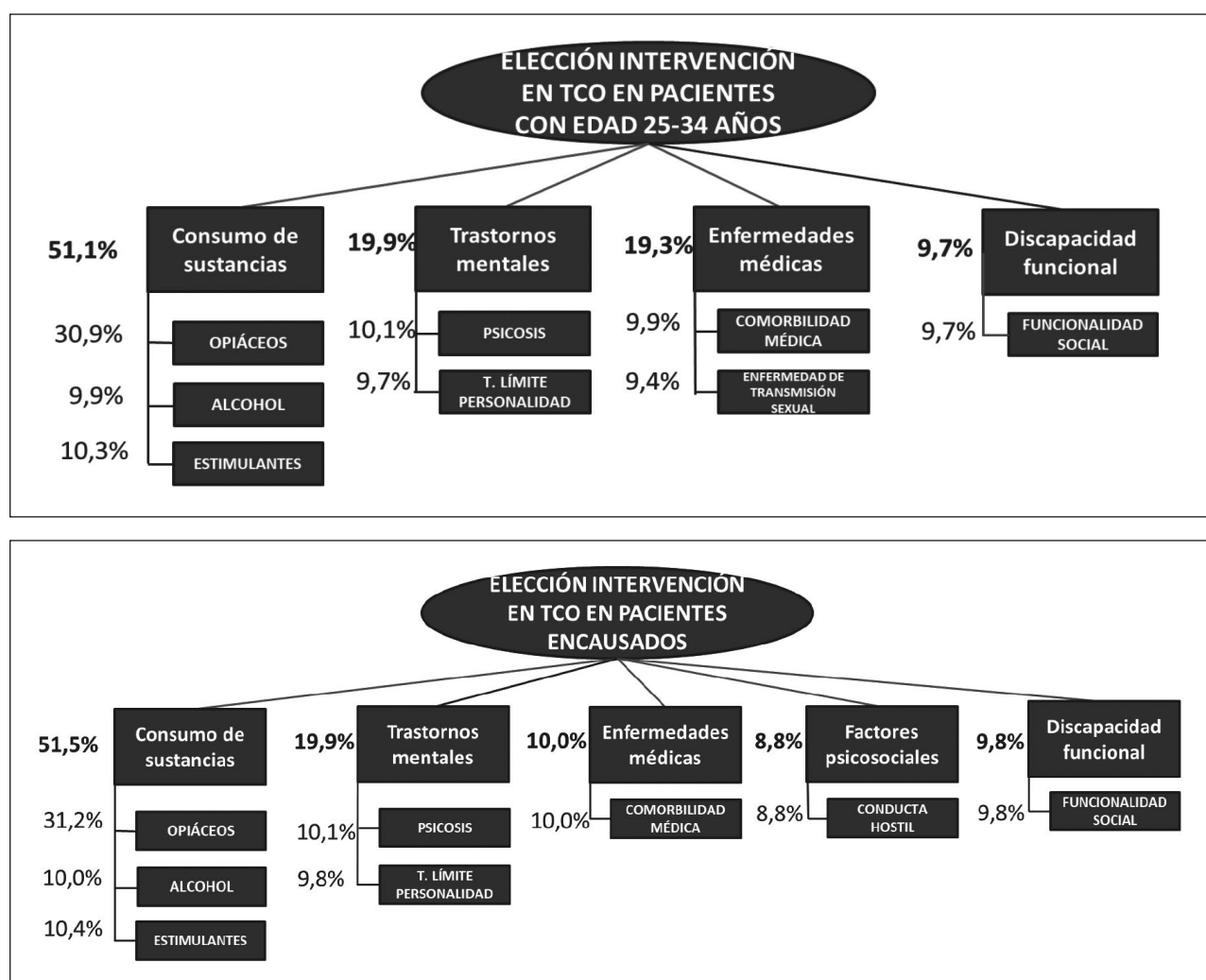


Figura 2. Modelos alternativos según perfil de pacientes.

Además, aquellas intervenciones que favorezcan una mejoría en las comorbilidades médicas asociadas con este tipo de pacientes (infección por VIH, VHC, etc.), conseguirían que el propio paciente adopte una mayor conciencia y grado de implicación en el auto-cuidado de sus enfermedades y evite conductas que conlleven posibles complicaciones o el contagio a otros individuos. Por último, destacar la importancia de que una intervención suponga una mejoría de la función social, ya que el objetivo final de los clínicos es la integración de estos pacientes en la sociedad, desarrollándose sin el hándicap que les supone la conducta adictiva.

En el análisis de los perfiles de pacientes, se revisaron los criterios que debían ser tenidos en cuenta en función de las características de estos pacientes. Por una parte, el análisis sugiere que, en pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 34 años, un criterio importante era la reducción del riesgo de aparición de enfermedades de transmisión sexual. Por otra parte, en pacientes encausados por conductas delictivas relacionadas con el TCO, un resultado deseable sería una intervención que consiguiese una reducción de las conductas hostiles y/o violentas. Si bien es cierto que estos resultados derivan de la revisión del patrón de respuesta de forma cualitativa, estos datos fueron confirmados por el panel de expertos en el proceso deliberativo.

La comparación de los resultados de este estudio con otros es complicada debido a la novedad de la incorporación de ADMC en el ámbito sanitario. Según el conocimiento de los autores, las escasas experiencias de aplicación de los ADMC en el campo de las adicciones se han realizado en trabajos como el de Nutt, King, Phillips e Independent Scientific Committee on Drugs (2010) en Reino Unido, con el objetivo de ponderar el daño derivado del consumo de drogas en el usuario y otros individuos.

Una de las fortalezas futuras de los ADMC es su utilización potencial como herramienta para la implementación de nuevas formas de financiación, como el pago basado en resultados (Phelps y Madhavan, 2017; Sculpher, Claxton y Pearson, 2017). En este sentido, ya se han producido iniciativas en diversas áreas terapéuticas, como Oncología, promovidas por sistemas sanitarios (Clopes et al., 2017). Otro ejemplo, es el desarrollado por el Gobierno de Reino Unido, el cuál realizó una propuesta para medir los resultados en el tratamiento de las adicciones y establecer cómo los acuerdos de pago por resultados podrían utilizarse para sufragar los servicios de tratamiento de adicciones (United Kingdom Government, 2013). En el caso de nuestro estudio, los resultados podrían servir como punto de partida al establecer los criterios fundamentales para evaluar la incorporación de una nueva intervención para pacientes con TCO.

En la interpretación de los resultados, es necesario destacar una serie de limitaciones. Cuando se analizaron los

resultados en base al perfil de los pacientes, solo se realizó un análisis cualitativo del patrón de respuesta, ya que debido a la gran cantidad de criterios y de perfiles posibles no era viable estimar para cada perfil los modelos de elecciones discretas. Pese a ello, este análisis ha permitido establecer en que situaciones el modelo de elecciones discretas tenía peor capacidad predictiva y que factores podían estar relacionados.

Otra posible limitación sería la composición mayoritaria de un panel de expertos con un perfil fundamentalmente de ámbito clínico y asistencial en el manejo de las adicciones. Las metodologías que incorporan los ADMC en la selección de intervenciones sanitarias favorecen la gestión socio-sanitaria de los recursos existentes, incorporando información sobre resultados en salud, evidencia farmacoeconómica y criterios éticos, incorporando a todos los agentes decisores, desde una visión multidisciplinar. Por tanto, en futuros estudios sería enriquecedor la incorporación de la perspectiva de otros profesionales involucrados en el manejo de los pacientes con TCO como psicólogos, trabajadores sociales e incluso representantes de asociaciones de pacientes, para facilitar la sistematización en la toma de decisiones en el abordaje de los TCO que puede favorecer una mejor coordinación de todos los agentes implicados en el proceso asistencial y de manejo de los pacientes.

El presente estudio, ha permitido establecer las bases para un marco de evaluación bio-psico-social de los resultados sanitarios obtenidos con una intervención para pacientes con TCO, estableciendo una herramienta para integrar e identificar de forma sistemática y transparente los resultados en salud considerados como más relevantes en la evaluación y toma de decisiones de los programas de tratamiento de sustitución de opiáceos (PTSO) en pacientes con TCO.

Agradecimientos

El análisis objeto de este artículo fue diseñado por Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), una consultora especializada en Evaluación de Intervenciones Sanitarias. Los autores quieren agradecer a Manuel Ordovás Lozano y Javier Gallardo Escudero, integrantes de esta organización, su apoyo y colaboración en el desarrollo de este proyecto.

Conflicto de intereses

Para el desarrollo de este proyecto, Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), una consultora independiente especializada en Evaluación de Intervenciones Sanitarias, ha recibido financiación no condicionada a resultados, por parte de Indivior España.

Referencias

- Aizaki, H. (2012). Basic functions for supporting an implementation of choice experiments in R. *Journal of Statistical Software*, 50 (Code Snippet 2), 1-24. doi:10.18637/jss.v050.c02.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Ayala, A., Rodríguez-Blázquez, C., Frades-Payo, B., Forjaz, M. J., Martínez-Martín, P., Fernández-Mayoralas, G., ... Grupo Español de Investigación en Calidad de Vida y Envejecimiento (2012). Propiedades psicométricas del Cuestionario de Apoyo Social Funcional y de la Escala de Soledad en adultos mayores no institucionalizados en España. *Gaceta Sanitaria*, 26, 317-324. doi:10.1016/j.gaceta.2011.08.009.
- Barrio, P., Ezzeldin, M., Bruguera, P., Pérez, A., Mansilla, S., Fàbrega, M., ... Balcels, M. (2016). Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de historias clínicas. *Adicciones*, 29, 55-60. doi:10.20882/adicciones.832.
- Bellón Saameño, J. A., Delgado Sánchez, A., Luna del Castillo, J. D. y Lardelli Claret, P. (1996). Validez y fiabilidad del cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11. *Atención Primaria*, 18, 153-163.
- Bilbao Acedos, I., Lozano Rojas, Ó., Ballesta Gómez, R. y González-Saiz, F. (2009). Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona. *Trastornos Adictivos*, 11, 257-265. doi:10.1016/s1575-0973(09)73469-5.
- Bobes, J., Casas, M. y Gutiérrez, M. (Eds.) (2011). *Manual de Trastornos Adictivos* (2ª ed.). Madrid: Enfoque Editorial. Recuperado de http://bibliosjd.org/wp-content/uploads/2017/03/Manual.de_.Trastornos.Adictivos.pdf.
- Bobes, J., Pascual, F., Sabater, E., Colom, J., Ferre, F., Szerman, N., ... Grupo de trabajo MCDA-OD. (2018). Análisis de decisión multicriterio en programas de tratamiento de sustitución de opiáceos en trastornos por consumo de opiáceos. *Adicciones*, 30, 167-169. doi:10.20882/adicciones.1120.
- Bridges, J. F., Hauber, A. B., Marshall, D., Lloyd, A., Prosser, L. A., Regier, D. A., ... Mauskopf, J. (2011). Conjoint analysis applications in health—a checklist: A report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health*, 14, 403-413. doi:10.1016/j.jval.2010.11.013.
- Carrera, I., Sánchez, L., Sabater, E., Pereiro, C., Flórez, G., Conde, M., ... Casado, M. Á. (2016). Study on users' perception of agonist opioid treatment in the Galician network of drug addiction. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 18, 29-42.
- Clopes, A., Gasol, M., Cajal, R., Segú, L., Crespo, R., Mora, R., ... Germà, J. R. (2017). Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *Journal of Medical Economics*, 20, 1-7. doi:10.1080/13696998.2016.1215991.
- Cloud, W. y Granfield, R. (2008). Conceptualizing recovery capital: Expansion of a theoretical construct. *Substance Use & Misuse*, 43, 1971-1986. doi:10.1080/10826080802289762.
- de la Revilla, L., Bailón, E., De Dios, J., Delgado, A., Prados, M. A. y Fleitas, L. (1991). Validación de una escala de apoyo social funcional para su uso en la consulta del médico de familia. *Atención Primaria*, 8, 688-692.
- Defechereux, T., Paolucci, F., Mirelman, A., Youngkong, S., Botten, G., Hagen, T. P. y Niessen, L. W. (2012). Health care priority setting in Norway a multicriteria decision analysis. *BMC Health Services Research*, 12, 39. doi:10.1186/1472-6963-12-39.
- Fan, V. S., Burman, M., McDonnell, M. B. y Fihn, S. D. (2005). Continuity of care and other determinants of patient satisfaction with primary care. *Journal of General Internal Medicine*, 20, 226-233. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.40135.x.
- Fernández Miranda, J. J. (2001). Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. *Medicina Clínica*, 116, 150-154. doi:10.1016/S0025-7753(01)71753-8.
- Fernández Miranda, J. J. (2003). La calidad de vida en adicciones: Una medida de la efectividad de los tratamientos. *Anales De Psiquiatría*, 19, 377-384.
- Fernández Miranda, J. J., González G^a-Portilla, M., Saiz Martínez, P., Gutiérrez Cienfuegos, E. y Bobes García, J. (1999). Calidad de vida y severidad de la adicción en heroinómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones*, 11, 43-52. doi:10.20882/adicciones.594.
- Fernández Rodríguez, V., Fernández Sobrino, A. M. y López Castro, J. (2016). La calidad de vida desde la perspectiva de las adicciones. *Revista De Calidad Asistencial*, 31, 3-9. doi:10.1016/j.cali.2015.07.004.
- Gedeon, C., Sandell, M., Birkemose, I., Kakko, J., Rúnarsdóttir, V., Simojoki, K., ... Alho, H. (2019). Standards for opioid use disorder care: An assessment of Nordic approaches. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 36, 286-298. doi:10.1177/1455072518815322.
- Gilabert-Perramon, A., Torrent-Farnell, J., Catalan, A., Prat, A., Fontanet, M., Puig-Peiró, R., ... Badia, X. (2017). Drug evaluation and decision making in Catalonia: Development and validation of a methodological framework based on Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) for orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 33, 111-120. doi:10.1017/S0266462317000149.

- Goetghebeur, M. M., Wagner, M., Khoury, H., Levitt, R. J., Erickson, L. J. y Rindress, D. (2011). Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): Applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Medical Decision Making*, 32, 376-388. doi:10.1177/0272989X11416870.
- Goetghebeur, M. M., Wagner, M., Khoury, H., Levitt, R. J., Erickson, L. J. y Rindress, D. (2008). Evidence and value: Impact on decision making - the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Services Research*, 8, 270. doi:10.1186/1472-6963-8-270.
- Hedegaard, H., Warner, M. y Miniño, A. M. (2017). *Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2015*. NCHS Data Brief, no 273. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Recuperado de <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273.pdf>.
- Iraurgi, I. (2000). Calidad de vida en programas de metadona. *Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA*, 11, 237-239.
- Iraurgi Castillo, I. (2008). Escala de Calidad de Vida en Usuarios de Drogas Inyectadas (IDUQoL): Valoración psicométrica de la versión española. *Adicciones*, 20, 281-294. doi:10.20882/adicciones.270.
- Jiménez-Treviño, L., Saiz, P. A., García-Portilla, M. P., Díaz-Mesa, E. M., Sánchez-Lasheras, F., Burón, P., ... Bobes, J. (2011). A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: Mortality and gender differences. *Addictive Behaviors*, 36, 1184-1190. doi:10.1016/j.addbeh.2011.07.019.
- Marsh, K., IJzerman, M., Thokala, P., Baltussen, R., Boysen, M., Kaló, Z., ... ISPOR Task Force (2016). Multiple criteria decision analysis for health care decision making-emerging good practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*, 19, 125-137. doi:10.1016/j.jval.2015.12.016.
- Martínez-Luna, N. G., Rodríguez-Cintas, L., Esojo, A., Palma-Álvarez, R., Robles-Martínez, M., Grau-López, L., ... Roncero, C. (2018). Harm reduction program use, psychopathology and medical severity in patients with methadone maintenance treatment. *Adicciones*, 30, 197-207. doi:10.20882/adicciones.897.
- Nutt, D. J., King, L. A., Phillips, L. D. y Independent Scientific Committee on Drugs (2010). Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376, 1558-1565. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2017). *Informe Europeo sobre Drogas 2017: Tendencias y Novedades*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDA-T17001ESN.pdf>.
- Paulden, M., Stafinski, T., Menon, D. y McCabe, C. (2015). Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: A scoping review and decision framework. *Pharmacoeconomics*, 33, 255-269. doi:10.1007/s40273-014-0235-x.
- Pedrero-Pérez, E. J. y Grupo MethaQoL. (2016). Methadone dosage and its relationship to quality of life, satisfaction, psychopathology, cognitive performance and additional consumption of non-prescribed drugs. *Adicciones*, 29, 37-54. doi:10.20882/adicciones.831.
- Pérez de los Cobos, J., Fidel, G., Escuder, G., Haro, G., Sánchez, N., Pascual, C., ... Trujols, J. (2004). A satisfaction survey of opioid-dependent clients at methadone treatment centres in Spain. *Drug and Alcohol Dependence*, 73, 307-313. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.11.001.
- Phelps, C. E. y Madhavan, G. (2017). Using multicriteria approaches to assess the value of health care. *Value Health*, 20, 251-255. doi:10.1016/j.jval.2016.11.011.
- Pilling, S., Strang, J. y Gerada, C. (2007). Psychosocial interventions and opioid detoxification for drug misuse: Summary of NICE guidance. *BMJ*, 335, 203-205. doi:10.1136/bmj.39265.639641.AD.
- Radaelli, G., Lettieri, E., Masella, C., Merlino, L., Strada, A. y Tringali, M. (2014). Implementation of EUnetHTA core Model in Lombardia: The VTS framework. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 30, 105-112. doi:10.1017/S0266462313000639.
- Reed Johnson, F., Lancsar, E., Marshall, D., Kilambi, V., Mühlbacher, A., Regier, D. A., ... Bridges, J. F. (2013). Constructing experimental designs for discrete-choice experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value Health*, 16, 3-13. doi:10.1016/j.jval.2012.08.2223.
- Sculpher, M., Claxton, K. y Pearson, S. D. (2017). Developing a value framework: The need to reflect the opportunity costs of funding decisions. *Value Health*, 20, 234-239. doi:10.1016/j.jval.2016.11.021.
- Schlander, M., Garattini, S., Kolominsky-Rabas, P., Nord, E., Persson, U., Postma, M., ... Toumi, M. (2016). Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: A consensus statement. *Journal of Market Access & Health Policy*, 4, 10.3402/jmahp.v4.33039. doi:10.3402/jmahp.v4.33039.
- Sociedad Española de Toxicomanías. (2006). *Tratado SET de Trastornos Adictivos* (tomo II). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Socidrogalcohol. (2016). *Opiáceos. Guías Clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia clínica*. Barcelona: Socidrogalcohol. Recuperado de <http://www.socidrogalcohol.org/opiaceos/socidrogalcohol.html>.
- Stahler, G. J. y Cohen, E. (2000). Using ethnographic methodology in substance abuse treatment outcome research. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18, 1-8. doi:10.1016/S0740-5472(99)00029-X.
- Sussex, J., Rollet, P., Garau, M., Schmitt, C., Kent, A. y Hutchings, A. (2013). A pilot study of multicriteria deci-

- sion analysis for valuing orphan medicines. *Value Health*, 16, 1163-1169. doi:10.1016/j.jval.2013.10.002.
- Szerman, N., Martínez-Raga, J., Baler, R., Roncero, C., Vega, P., Basurte, I., ... Ruiz, P. (2017). Joint statement on dual disorders: Addiction and other mental disorders. *Salud Mental*, 40, 245-247 doi:10.17711/SM.0185-3325.2017.031.
- Thokala, P., Devlin, N., Marsh, K., Baltussen, R., Boysen, M., Kalo, Z., ... Ijzerman, M. (2016). Multiple criteria decision analysis for health care decision making-an introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*, 19, 1-13. doi:10.1016/j.jval.2015.12.003.
- Thokala, P. y Duenas, A. (2012). Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value in Health*, 15, 1172-1181. doi:10.1016/j.jval.2012.06.015.
- Torrens, M., Mestre-Pintó, J. I., Montanari, L., Vicente, J. y Domingo-Salvany, A. (2017). Dual diagnosis: An European perspective. *Adicciones*, 29, 3-5. doi:10.20882/adicciones.933.
- Treolar, C., Fraser, S. y Valentine, K. (2007). Valuing methadone takeaway doses: The contribution of service-user perspective to policy and practice. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 14, 61-74. doi:10.1080/09687630600997527.
- Trujols, J. y Pérez de los Cobos, J. (2005). La perspectiva de los usuarios sobre los tratamientos de mantenimiento con metadona: Una revisión centrada en la satisfacción con el tratamiento. *Adicciones*, 17 (Supl. 2), 181-204.
- United Kingdom Government (2013). *Payment by Results drugs recovery pilot: draft outcome definitions*. Londres: United Kingdom Government Department of Health and Social Care. Recuperado de <https://www.gov.uk/government/publications/piloting-payment-by-results-for-drugs-recovery-draft-outcome-definitions>.
- Üstün, T. B., Chatterji, S., Kostanjsek, N., Rehm, J., Kennedy, C., Epping-Jordan, J., ... WHO/NIH Joint Project. (2010). World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO DAS II). *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 815-823. doi:10.2471/BLT.09.067231.
- Wagner, M., Khoury, H., Willet, J., Rindress, D. y Goetghebuer, M. (2015). Can the EVIDEM framework tackle issues raised by evaluating treatments for rare diseases: Analysis of issues and policies, and context-specific adaptation. *Pharmacoeconomics*, 34, 285-301. doi:10.1007/s40273-015-0340-5.
- Ware, J. E. y Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473-483.
- Wheeler, R. E. (2004). efficient.rounding. AlgDesign. The R project for statistical computing. Recuperado de <http://www.r-project.org>.
- World Health Organization. (2010). *Measuring health and disability: manual for WHO disability assessment schedule WHODAS 2.0*. Ginebra: World Health Organization. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170500/9874573309_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- World Health Organization, United Nations International Drug Control Programme y European Monitoring Center on Drugs and Drug Addiction. (2000). *Evaluation of Psychoactive Substance Use Disorders Treatment: Workbook 6: Client Satisfaction Evaluations*. Ginebra: World Health Organization. Recuperado de https://www.drugsandalcohol.ie/5199/1/Workbook_6_client_satisfaction_evaluations.pdf.
- Youngkong, S., Teerawattananon, Y., Tantivess, S. y Baltussen R. (2012). Multi-criteria decision analysis for setting priorities on HIV/AIDS interventions in Thailand. *Health Research Policy and Systems*, 10, 6. doi:10.1186/1478-4505-10-6.

ANEXO 1.

Detalles estadísticos del análisis (Experimento de Elecciones Discretas)

Teniendo en cuenta que la probabilidad de selección entre los tratamientos es complementaria e igual a 1, la probabilidad de elegir el tratamiento A sería:

$$P_{tA} = \frac{\Pr(A)}{\Pr(A) + \Pr(B)}$$

Teniendo en cuenta que $\Pr(T)$ se calcula mediante los índices del modelo lineal de las categorías contenidas en el tratamiento n del ítem i con un número total de coeficientes C_t y un número de coeficientes incluidos en el tratamiento de C_{in} , (cte es la intersección) de forma que:

$$\Pr(A) = \frac{\sum_{cin=1}^{Cin} cin_i + cte}{\sum_{ct=1}^{Ct} ct + cte}$$

Ejemplo:

Supongamos que el primer tratamiento tiene entre sus opciones:

- Remisión parcial de consumo de opiáceos.
- Remisión total de consumo de alcohol.
- Mejoría en el funcionamiento social.

Supongamos que el segundo tratamiento tiene entre sus opciones:

- Remisión total de consumo de opiáceos
- Mejoría en el funcionamiento social

Siendo el resto categorías nulas o no significativas para el modelo, la probabilidad de que un sujeto responda a cada categoría es:

$$\Pr(A) = \frac{\sum_{cin=1}^{Cin} cin_i + cte}{\sum_{ct=1}^{Ct} ct + cte}$$

$$\Pr(T1) = \frac{1,63 + 2,49 + 1,47 + 1,58}{11,78} = 0,608$$

y

$$\Pr(T2) = \frac{1,63 + 1,35 + 3,26}{11,78} = 0,529$$

Luego, la probabilidad de seleccionar el tratamiento 1 (T1) es:

$$P_{tA} = \frac{\Pr(A)}{\Pr(A) + \Pr(B)}$$

$$P_{tA} = \frac{0.608}{0,608 + 0,529} = 0,534$$

Y la probabilidad de seleccionar el tratamiento dos, su complementario $1 - T1 = 0,465$.

Mediante estas probabilidades se puede calcular si se puede considerar si los tratamientos seleccionados por los sujetos se deben al azar o depende de las características de los sujetos.

Detección de trastornos por uso de alcohol mediante la aplicación del cuestionario CAGE camuflado en tres grupos poblacionales

Detection of alcohol use disorders using the camouflaged CAGE questionnaire in three population groups

FRANCISCO JAVIER ZAMORA-RODRÍGUEZ*, LETICIA TOLOSA-GUTIÉRREZ**, MÓNICA SÁNCHEZ-AUTET***, BELÉN ARRANZ***, IDILIO GONZÁLEZ-MARTÍNEZ**, CONCEPCIÓN BENÍTEZ-VEGA**, MARINA GARRIGA****, MARÍA ROSA SÁNCHEZ-WAISEN HERNÁNDEZ*****, JUAN ANTONIO GUIADO-MACÍAS*, FRANCISCO JOSÉ VAZ-LEAL*.

* Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz. España. ** Servicio Extremeño de Salud, área de Zafra-Llerena, Badajoz. España. *** Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Barcelona. España. **** Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, Barcelona. España. ***** Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería. España.

Resumen

El objetivo fue evaluar el riesgo de presentar un trastorno por uso de alcohol (TUA) en las consultas psiquiátricas ambulatorias y compararlo con las consultas de drogodependencias y con individuos sanos de la misma zona de salud. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, multicéntrico, en el que fueron incluidos un total de 1054 participantes. Se utilizó el cuestionario CAGE camuflado para la obtención de los datos, que consta de 4 preguntas básicas camufladas con otras 8 preguntas sobre hábitos de vida saludables. Se consideraron los puntos de corte de 1 y 2.

Del total de participantes, 588 eran pacientes psiquiátricos ambulatorios, 153 de los centros de drogodependencias ambulatorios y 313 sanos. La edad media de la muestra fue de 45,8 años y el porcentaje de hombres fue del 53,2%. El 38,3% de los participantes presentaron una puntuación ≥ 1 , el 34,2% en las consultas psiquiátricas, el 72,5% en las de drogodependencias y el 29,4% en sanos. El 26,6% presentaron una puntuación ≥ 2 , el 22,6% en las consultas psiquiátricas, el 64,7% en las de drogodependencias y el 15,3% en sanos. Los que presentaron mayor porcentaje de puntuación ≥ 1 fueron los hombres (48,8%), los menores de 30 años (50%), y los que tenían un diagnóstico de trastorno por uso de alcohol (95,9%) y de TDAH (83,3%).

Los pacientes psiquiátricos presentan un mayor riesgo de presentar un TUA que los individuos sanos, aunque menor que los drogodependientes, siendo el cuestionario CAGE una herramienta sencilla y útil para detectar el riesgo de presentarlos.

Palabras clave: Trastornos por uso de alcohol; Cuestionario CAGE; Pacientes drogodependientes ambulatorios; Patología dual; Pacientes psiquiátricos ambulatorios.

Abstract

The objective was to evaluate the risk of presenting an alcohol use disorder (AUD) in outpatient psychiatric units and compare it with drug addiction outpatient units and with healthy controls in the same administrative health area. An observational, descriptive, multicenter study was carried out in which a total of 1054 participants were evaluated. Data were obtained by means of the camouflaged CAGE questionnaire, which consists of 4 basic questions camouflaged with 8 other questions about healthy lifestyle habits. Cut-off points 1 and 2 were considered.

Of the total number of participants, 588 were psychiatric outpatients, 153 outpatients from addiction centers and 313 healthy individuals. The mean age of the total sample was 45.8 years and the percentage of men was 53.2%. Of the total sample, 38.3% scored ≥ 1 , as did 34.2% of psychiatric patients, 72.5% of drug addicts and 29.4% of healthy people. The ≥ 2 cut-off was reached by 26.6% of the total sample, 22.6% of psychiatric patients, 64.7% of drug addicts and 15.3% of healthy subjects. The participants with the highest percentage of ≥ 1 scores were men (48.8%), those younger than 30 years (50%), those with a diagnosis of alcohol use disorder (95.9%) and ADHD (83.3%). Psychiatric patients are at a higher risk of having an AUD than the healthy subjects, although lower than those who are drug addicts, and the CAGE questionnaire is a simple and useful tool to detect the risk patients have to suffer the condition under study.

Keywords: Alcohol use disorder; CAGE questionnaire; Drug dependent outpatients; Dual pathology; Psychiatric outpatients.

Recibido: Enero 2019; Aceptado: Enero 2020.

Enviar correspondencia a:

Fco. Javier Zamora Rodríguez, Hospital Universitario de Badajoz, Avda. De Elvas s/n, C.P. 06080, Badajoz, Spain.
Teléfono: 924218100. E-mail: paco zamora23@hotmail.com.

El alcohol es una de las principales causas evitables de mortalidad prematura, enfermedad y discapacidad. Se trata de la droga psicoactiva más consumida en España (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017), donde también representa una carga importante de muerte y enfermedad. En 2011, el 10% de la mortalidad total de la población de 15 a 64 años pudo ser atribuible al alcohol, la mayor parte debida al consumo excesivo habitual, siendo la probabilidad de muerte o daños relacionados con el alcohol mucho mayor en hombres que en mujeres (Pulido et al., 2014). Actualmente los costes sociales totales del consumo de alcohol en España pueden situarse alrededor del 1% del PIB (más de 10.000 millones de euros) (Rehm, Rehm, Shield, Gmel y Gual, 2013).

En España no disponemos de datos claros sobre la prevalencia de trastornos por uso de alcohol (TUA). Diferentes estudios realizados en distintas comunidades autónomas españolas entre los años 1992 y 2010 mediante el uso del cuestionario CAGE con un punto de corte ≥ 2 (Alvarez y del Rio, 1994; Alvarez, Fierro y del Rio, 2006; Anitua, Aizpuru y Sanzo, 1998; Dirección General de Atención Primaria, 2001; Dirección General de Atención Primaria, 2006; Dirección General de Atención Primaria, 2011; Pérez et al., 2010; Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria, 2004), obtuvieron una prevalencia de positividad en población general entre el 4,0% y el 8,7%, oscilando esta prevalencia en hombres entre el 6,1% y el 13,6% y en mujeres entre el 1,2% y el 5,3%. Con el test AUDIT (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017) el 5,1% de los españoles de 15 a 64 años se clasificaban dentro del grupo de consumo de riesgo de alcohol (7,6% de hombres y 2,6% de mujeres) y el 0,2% como posible dependencia (0,3% de hombres y 0,1% de mujeres). En la encuesta EDADES del año 2015 (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2015) el porcentaje fue del 5% de españoles de 15 a 64 años con consumo de riesgo (5,8% de hombres y 4% de mujeres), siguiendo en esta ocasión el criterio de la cantidad de alcohol consumida en una semana.

Los consumidores de otras sustancias presentan un consumo de alcohol mayor que la población general. Dentro de los consumidores de tabaco, un 84,3% había consumido alcohol en los últimos 12 meses, en los consumidores de cannabis el 91,7%, en los de cocaína el 94,4% y en los de éxtasis el 96,3% (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017). También los pacientes con abuso/dependencia de alcohol usan otras drogas psicoactivas con frecuencia y sufren otros trastornos de salud mental con una elevada prevalencia (Gual A, 2007; Seguí et al, 2001).

Los pacientes psiquiátricos muestran asimismo una mayor frecuencia de consumo de tóxicos que la población general, observándose en población psiquiátrica un riesgo 2 veces mayor de presentar un TUA que en la población general (Mansell, Spiro, Lee y Kazis, 2006; Regier et al., 1990).

Los pacientes con patología dual son aquellos que padecen simultáneamente una enfermedad psiquiátrica y un trastorno por abuso de sustancias, como podría ser el propio TUA (Luoto, Koivukangas, Lassila y Kampman, 2016; Sánchez-Autet et al., 2018; Torrens, Mestre-Pintó, Montanari, Vicente y Domingo-Salvany, 2017). Estos pacientes con trastorno mental y un TUA muestran una peor adherencia al tratamiento, un peor pronóstico, una peor calidad de vida, más complicaciones sociales, mayores tasas de suicidio y mayores estancias hospitalarias; observándose en casi todas las enfermedades mentales tales como ansiedad (Vorspan, Mehtelli, Dupuy, Bloch y Lépine, 2015), depresión (Sullivan, Fiellin y O'Connor, 2005; Worthington et al., 1996), trastorno bipolar (Coryell et al., 1998; Feinman y Dunner, 1996; Sonne, Brady y Morton, 1994; Winokur et al., 1998; Zamora-Rodríguez, Sánchez-Waisen, Guisado y Vaz, 2018) y esquizofrenia (Soyka, Albus, Immler, Kathmann y Hippus, 2001; Urbanoski, Cairney, Adlaf y Rush, 2007).

Disponemos de diferentes cuestionarios para detectar el TUA o bebedores de riesgo, siendo los más utilizados el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test; Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente y Grant, 1993) y el CAGE (Fiellin, Reid y O'Connor, 2000). El AUDIT fue más efectivo en identificar sujetos con un consumo de riesgo o peligroso (sensibilidad, 51%-97%; especificidad, 78%-96%), mientras que el cuestionario CAGE se mostró superior para detectar el abuso y la dependencia de alcohol (sensibilidad, 43%-94%; especificidad, 70%-97%) (Fiellin et al., 2000).

El cuestionario CAGE es un cuestionario de detección de los trastornos por consumo de alcohol sencillo, breve y de fácil aplicación. Fue desarrollado por Ewing (1984) y validado por Mayfield, McLeod y Hall (1974). Consiste de 4 preguntas sobre el uso de alcohol. Según el número de respuestas afirmativas, en general se considera que cuanto mayor es, más grave será la dependencia (Ewing, 1984; Malet, Schwan, Boussiron, Aublet-Cuvelier y Llorca, 2005; O'Brien, 2008).

El cuestionario CAGE "camuflado" surgió para hacer la entrevista menos intimidante (Castells y Furlanetto, 2005; Masur, Capriglione, Monteiro y Jorge, 1985). En él, las 4 preguntas del CAGE original son incluidas dentro de otras 8 preguntas sobre hábitos de vida saludable. Estas preguntas intermedias, a pesar de que carecen de valor discriminativo, son útiles para introducir el tema, así como ya hemos referido, para hacer la entrevista menos intimidante para el entrevistado.

Sobre la puntuación y el punto de corte más adecuado en el cuestionario CAGE hay cierta controversia sobre si deberían de ser 1 o 2 respuestas positivas (Sánchez-Autet et al., 2018), ya que esto podría afectar tanto a su sensibilidad como a su especificidad diagnóstica. Encontramos estudios que defienden el uso del punto de corte de ≥ 1 respuesta positiva (Agabio, Marras, Gessa y Carpinello,

2007; Bradley, Bush, McDonell, Malone y Fihn, 1998; Bush, Shaw, Cleary, Delbanco y Aronson, 1987; Liskow, Campbell, Nickel y Powell, 1995), mientras que otros defienden que el más adecuado es ≥ 2 respuestas positivas (Castells et al., 2005; Fiellin et al., 2000; Hearne, Connolly y Sheehan, 2002; Mayfield et al., 1974; Paz Filho et al., 2001). En el cuestionario CAGE se ha estimado que la sensibilidad y especificidad general para poblaciones clínicas es del 71% y 90% respectivamente (Dhalla y Kopec, 2007; Mitchell, Bird, Rizzo, Hussain y Meader, 2014). Un punto de corte de 1 parece proporcionar una alta sensibilidad manteniendo al mismo tiempo suficiente especificidad, mientras que un punto de corte de 2 aunque supone una menor sensibilidad sí que mejora la especificidad (Corradi-Webster, Laprega y Furtado, 2005; Dervaux et al., 2006).

En la primera parte de nuestro estudio (Sánchez-Autet et al., 2018) en el que analizamos la prevalencia de TUA en pacientes psiquiátricos ambulatorios mediante una CAGE modificada, obtuvimos que los pacientes hombres con trastorno bipolar o de personalidad presentan un riesgo más elevado de TUA.

Los objetivos de nuestro estudio fueron: 1) obtener la prevalencia de TUA en las consultas psiquiátricas ambulatorias, en las consultas de drogodependencias ambulatorias y en una muestra de sujetos sanos, mediante el uso del cuestionario CAGE camuflado; 2) comparar las prevalencias de las tres muestras; 3) analizar el impacto de la ruralidad en los resultados obtenidos, variable no utilizada en la literatura previa.

Material y métodos

Reclutamiento de participantes

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico. La muestra se obtuvo de diferentes centros ambulatorios tanto de la Comunidad Autónoma de Extremadura (provincias de Badajoz y Cáceres) como de la Comunidad Autónoma de Cataluña (sólo de la provincia de Barcelona), dentro del territorio español, participando en la recogida de los datos un total de 30 psiquiatras ambulatorios y 10 médicos de los centros de drogodependencias.

La metodología fue la misma que en el estudio previo publicado por nuestro grupo (Sánchez-Autet et al., 2018), pero en esta segunda parte se recogieron los datos de 3 grupos de participantes: pacientes que se encontrasen en tratamiento en su equipo de salud mental ambulatorio, como ya hicimos en el estudio inicial y añadiendo los que no pudieron incluirse en el primer análisis, pacientes que se encontrasen en tratamiento en su centro de drogodependencias ambulatorio y sujetos sanos. La muestra de pacientes drogodependientes ambulatorios sólo pudo obtenerse de la Comunidad Autónoma de Extremadura.

Los criterios de inclusión fueron: tener más de 18 años, tener capacidad cognitiva para responder al cuestionario

a criterio del encuestador, y dar su consentimiento para participar en el estudio. Para el grupo control de sujetos sanos se excluyeron aquellas personas que tenían antecedentes personales de haber estado en cualquier tipo de tratamiento tanto farmacológico como psicoterapéutico por parte de salud mental o de los centros de drogas, aunque sí podían tener alguna otra enfermedad médica.

Se incluyeron los pacientes que llegaban a su centro de tratamiento de manera consecutiva, tanto al equipo de salud mental ambulatorio como a su centro de drogodependencias ambulatorio, cualquiera que fuese su diagnóstico y siempre que cumpliesen los criterios de inclusión. La muestra de sujetos sanos se obtuvo de trabajadores sanitarios, familiares y otras personas del entorno de los investigadores. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito. El estudio fue aprobado por los distintos comités éticos locales.

Diseño del estudio

El periodo de reclutamiento fue desde Mayo de 2015 hasta Agosto de 2015 para la muestra procedente de los centros ambulatorios de salud mental y de drogodependencias, ampliándose hasta Diciembre de ese mismo año para la recogida de la muestra de sujetos sanos. Todos los procedimientos realizados para este estudio se llevaron a cabo en una única visita dentro de los cuidados habituales de estos pacientes y contactando específicamente con los controles sanos para realizar la visita de estudio. Tras firmar su consentimiento por escrito primeramente se recogían los datos sociodemográficos (edad y sexo) y se registraba el diagnóstico del paciente en base a criterios DSM-V (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª ed.) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Después se les administraba el cuestionario CAGE “camuflado” (Anexo). Cada respuesta afirmativa dentro las 4 del cuestionario CAGE original suponía una puntuación de 1 punto. El motivo de elegir este cuestionario de detección de TUA frente al AUDIT u otros cuestionarios similares fue su mayor brevedad y facilidad de aplicación, además de ser un test autoadministrado que permitía la menor interrupción posible del tiempo de consulta (Ewing, 1984). Otra ventaja que consideramos importante para su elección fue que al estar “camuflado” dentro de otras 8 preguntas sobre hábitos de vida saludable los pacientes desconocían incluso que estaban rellenando un cuestionario sobre detección del consumo de alcohol, lo que hacía menos intimidante la entrevista y facilitaba que las respuestas fueran más fiables (Castells et al., 2005).

A pesar de que en el primer artículo publicado (Sánchez-Autet et al., 2018) decidimos utilizar el punto de corte de ≥ 1 respuesta positiva para considerar un screening positivo, dada la controversia existente sobre si este debe de ser ≥ 1 o ≥ 2 (Agabio et al., 2007; Bradley et al., 1998; Bush et al., 1987; Castells et al., 2005; Fiellin et al., 2000; Hearne et al., 2002; Liskow et al., 1995; Mayfield et al., 1974; Paz Filho

et al., 2001), para nuestro segundo artículo decidimos utilizar para el análisis estadístico ambos puntos de corte, tanto una puntuación ≥ 1 como ≥ 2 en el cuestionario CAGE.

Los pacientes procedentes de los Centros de Salud Mental ambulatorios fueron clasificados en las siguientes categorías diagnósticas: trastornos depresivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos bipolares, capacidad intelectual límite (CIL), demencia y trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Los pacientes con CIL y demencia se incluían siempre y cuando su capacidad intelectual y cognitiva fuese suficiente para comprender el estudio y responder de manera adecuada a las preguntas del cuestionario. Los pacientes de las consultas ambulatorias de drogodependencias fueron clasificados según tuviesen una adicción a cada una de las siguientes sustancias: alcohol, cannabis, cocaína, heroína, cocaína más heroína y un último grupo en el que se incluían otras conductas adictivas (ludopatía, compras compulsivas, tabaco). Si consumían más de una sustancia, se clasificaban según la principal droga problema de tratamiento.

Para analizar las diferencias en las puntuaciones del cuestionario CAGE acorde a la edad, decidimos dividir la muestra en 4 subgrupos de edad (18-30 años, 31-45 años, 46-60 años y mayores de 60 años).

Al disponer de muestras de 2 zonas geográficas del territorio español muy distantes entre sí y con muy distintos índices de ruralidad, Extremadura (provincias de Cáceres y Badajoz) y Cataluña (provincia de Barcelona), decidimos compararlas buscando posibles diferencias entre ellas. El índice de ruralidad o población que reside en municipios menores de 5.000 habitantes o con densidad máxima de 300 habitantes por km² (Goerlich y Cantarino, 2015), en la provincia de Barcelona, de donde procede toda la muestra de la Comunidad de Cataluña, es del 6,5%, mientras que en las provincias de Badajoz y Cáceres es del 44,5% y del 51,2% respectivamente (Goerlich et al., 2015).

Análisis estadístico

Una vez creada la base de datos con todas las variables recogidas, se procedió al análisis estadístico mediante la versión 15.0 del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Se compararon los 3 grupos descritos: pacientes psiquiátricos ambulatorios, pacientes drogodependientes ambulatorios y sujetos sanos. Se realizó además esta misma comparativa excluyendo a los pacientes con diagnóstico de TUA del grupo de pacientes drogodependientes ambulatorios. También se realizó una comparativa entre las 2 Comunidades Autónomas en los grupos de sanos y población psiquiátrica, ya que de la Comunidad Autónoma de Cataluña no pudimos obtener muestra de pacientes drogodependientes.

Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas en los contrastes de hipótesis realizados cuando el valor de *p* asociado era menor a 0,05. Para los estadísticos descriptivos, las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y números y las variables cuantitativas como medias y desviaciones estándar.

Para la comparación de las variables cualitativas entre sí se utilizó la prueba chi-cuadrado. Para la comparación de variables cualitativas con cuantitativas, comparamos medias entre las distintas variables cualitativas mediante un análisis de la varianza de una vía (ANOVA) cuando las variables cualitativas eran no dicotómicas y la *t* de Student cuando eran dicotómicas. La edad, como variable cuantitativa, es presentada como la media $\pm$ la desviación típica.

Resultados

Descripción de la muestra

Fueron incluidos en el estudio un total de 1054 participantes. Las características de la muestra son descritas en la Tabla 1 y los diagnósticos incluidos y su porcentaje en la Tabla 2.

Tabla 1. Características de la muestra de participantes: edad y sexo.

Característica basal		PSIQUIATRÍA		ADICCIONES		SANOS		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%	N	%
		588	55,8	153	14,5	313	29,7	1054	100
Edad: media – mín-máx (DT)		49,92	18-92 (14,06)	42,71	18-72 (12,35)	39,92	19-73 (10,89)	45,87	18-92 (13,72)
Grupos de edad	18-30	58	10	28	18,4	46	14,7	132	12,6
	31-45	160	27,6	54	35,5	190	60,7	404	38,7
	46-60	234	40,4	58	38,2	56	17,9	348	33,3
	>60	127	21,9	12	7,9	21	6,7	160	15,3
Sexo	Hombre	274	46,6	127	83,0	194	52,4	565	53,6
	Mujer	314	53,4	26	17,0	149	47,6	489	46,4

Nota. Excluyendo a los pacientes con TUA (73 en total) del grupo de adicciones, la edad media de los 80 pacientes restantes es de $36,81 \pm 11,3$ años.

Puntuación en el cuestionario CAGE

La puntuación media en el cuestionario CAGE en los tres grupos fue de $0,88 \pm 1,3$. La puntuación media en las consultas de psiquiatría fue de $0,74 \pm 1,2$; en las de drogodependencias de $2,12 \pm 1,55$ y en el grupo control de $0,55 \pm 0,99$ ($F=97,33$; $p<0,001$). Excluyendo los pacientes con TUA dentro de los que acuden a las consultas de drogodependencias, la puntuación media de este grupo desciende a $1,34 \pm 1,48$ ($F=14,7$; $p<0,001$). En la Tabla III se muestra el porcentaje de participantes con cada una de las puntuaciones del CAGE.

La puntuación del CAGE fue superior en hombres que en mujeres ($1,21 \pm 1,44$ vs $0,50 \pm 1,01$; $F=42,67$; $p<0,001$).

Tabla 2. Diagnósticos incluidos en el estudio y su porcentaje sobre el total de participantes.

Diagnóstico	N	% de las consultas de Psiquiatría	% del total de la muestra
T depresivos	239	40,6	22,7
T psicóticos	133	22,6	12,6
T ansiedad	94	16	8,9
T personalidad	51	8,7	4,8
T Bipolar	41	7,0	3,9
CIL	8	1,4	0,8
Demencia	6	1	0,6
TDAH	6	1	0,6
TOTAL PSQUIATRÍA	588	100	55,8
% de las consultas de Adicciones			
Alcohol	73	47,7	6,9
Cannabis	24	15,7	2,3
Cocaína (CC)	18	11,8	1,7
Heroína (H)	14	9,2	1,3
H + CC	14	9,2	1,3
Otras conductas adictivas	9	5,9	0,9
TOTAL ADICCIONES	153	100	14,5
SANOS	313	-	29,7
TOTAL MUESTRA	1054	-	100

Por grupos de edad se obtuvieron los siguientes resultados: de 18 a 30 años la puntuación fue de $1,01 \pm 1,25$; de 31 a 45 años de $0,86 \pm 1,33$; de 46 a 60 años de $1,00 \pm 1,36$; y en mayores de 60 años de $0,56 \pm 1,08$ ($F=4,62$; $p=0,003$). Por diagnósticos encontramos que las mayores puntuaciones en el CAGE se obtuvieron en pacientes con TDAH con $2,00 \pm 1,26$, dentro de las consultas de psiquiatría, y en pacientes con adicción a heroína con $1,79 \pm 1,48$ dentro de las consultas de drogodependencias ($F=19,64$; $p<0,001$), si excluíamos a los pacientes con TUA, los cuales tenían una puntuación de $2,99 \pm 1,11$. (Figs. I y II)

Dentro de cada una de las 4 preguntas del cuestionario CAGE, a la que con más frecuencia se respondía de forma

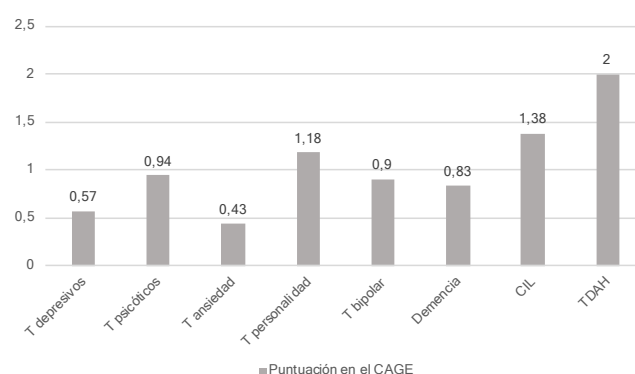


Figura 1. Puntuación en el cuestionario CAGE por grupos diagnósticos dentro de las consultas de Psiquiatría.

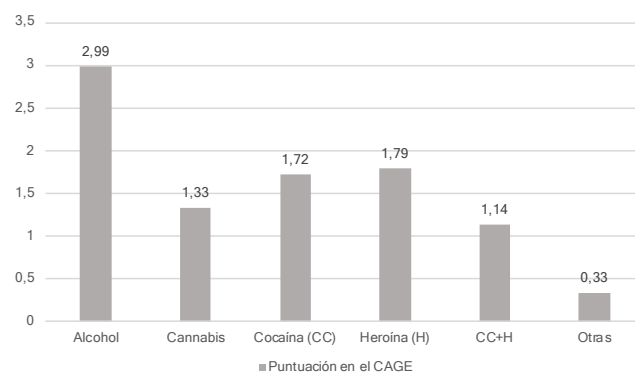


Figura 2. Puntuación en el cuestionario CAGE por grupos diagnósticos dentro de las consultas de drogodependencias.

Tabla 3. Porcentaje de participantes con cada una de las puntuaciones del CAGE.

Puntuación en el CAGE	PSQUIATRÍA		ADICCIONES		SANOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
	588	55,8	153	14,5	313	29,7	1054	100
0	387	65,8	42	27,5	221	70,6	650	61,7
1	69	11,7	12	7,8	44	14,1	125	11,9
2	51	8,7	21	13,7	18	5,8	90	8,5
3	57	9,7	41	26,8	28	8,9	126	12
4	24	4,1	37	24,2	2	0,6	63	6

Nota. $\chi^2 = 182,17$; $p<0,001$.

afirmativa era a la pregunta 1 y a la que menos a la pregunta 4, siendo esto algo que ocurría en los 3 grupos y por lo tanto también en el total de la muestra (Tabla 4).

Resultados positivos en el cuestionario CAGE

Considerando como punto de corte una puntuación ≥ 1 en el cuestionario CAGE, el 38,3% del total de la muestra presentaban un screening positivo, el 34,2% de los pacien-

tes de las consultas de psiquiatría, el 72,5% de las de adicciones y el 29,4% del grupo control ($\chi^2=90,64$; $p<0,001$). Si consideráramos el punto de corte de ≥ 2 preguntas positivas, estos porcentajes bajaban al 26,6% en el total de la muestra, al 22,6% en las consultas de psiquiatría, al 64,7% en las de adicciones y al 15,3% en el grupo control ($\chi^2=139,02$; $p<0,001$) (Tabla 5). Excluyendo a los pacientes con TUA de los que acuden a las consultas de drogode-

Tabla 4. Resultados afirmativos de las distintas preguntas del cuestionario CAGE por grupos.

Pregunta del CAGE	Psiquiatría (n=588)	Adicciones (n=153)	Sanos (n=313)	Total (n=1054)	Test	P
CAGE 1: Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos? (n, % "sí")	136 (23,1%)	103 (67,3%)	66 (21,1%)	305 (28,9%)	$\chi^2=128,64$	$<0,001$
CAGE 2: Le ha molestado alguna vez que la gente lo critique por su forma de beber? (n, % "sí")	126 (21,4%)	79 (51,6%)	54 (17,3%)	259 (24,6%)	$\chi^2=72,64$	$<0,001$
CAGE 3: Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su forma de beber? (n, % "sí")	123 (20,9%)	92 (60,1%)	46 (14,7%)	261 (24,8%)	$\chi^2=124,41$	$<0,001$
CAGE 4: Alguna vez ha necesitado beber por la mañana para calmar los nervios o eliminar molestias por haber bebido la noche anterior? (n, % "sí")	57 (9,7%)	51 (33,3%)	6 (1,9%)	114 (10,8%)	$\chi^2=106,89$	$<0,001$

Tabla 5. Porcentaje de participantes con screening positivo a trastorno por consumo de alcohol (puntos de corte ≥ 1 y ≥ 2) mediante el cuestionario CAGE según los diferentes diagnósticos y el sexo.

Diagnóstico		N	CAGE ≥ 1		P	CAGE ≥ 2		P
			N	%		N	%	
T depresivos	T	239	69	28,9	0,002	39	16,3	0,049
	H	88	34	38,6		21	23,9	
	M	149	33	22,1		18	12,1	
T psicóticos	T	133	53	39,8	$<0,001$	41	30,8	$<0,001$
	H	80	45	56,3		36	45	
	M	53	8	15,1		5	9,4	
T ansiedad	T	94	21	22,3	0,038	11	11,7	0,013
	H	44	14	31,8		9	20,5	
	M	50	7	14		2	4	
T personalidad	T	51	24	47,1	NS	19	37,3	0,027
	H	17	10	58,8		9	52,9	
	M	32	12	37,5		8	25	
T Bipolar	T	41	18	43,9	NS	12	29,3	NS
	H	23	12	52,2		9	39,1	
	M	18	6	33,3		3	16,7	
CIL	T	8	3	37,5	NC	3	37,5	NC
	H	6	2	33,3		2	33,3	
	M	2	1	50		1	50	
Demencia	T	6	2	33,3	NC	1	16,7	NC
	H	3	1	33,3		0	0	
	M	3	1	33,3		1	33,3	
TDAH	T	6	5	83,3	NC	4	66,7	NC
	H	4	3	75		3	75	
	M	2	2	100		1	50	

Diagnóstico		N	CAGE ≥ 1		P	CAGE ≥ 2		P
			N	%		N	%	
TOTAL PSIQUIATRÍA	T	588	201	34,2	< 0,001	133	22,6	< 0,001
	H	270	124	45,9		91	33,7	
	M	309	70	22,7		39	12,6	
Alcohol	T	73	70	95,9	NS	66	90,4	NS
	H	61	59	96,7		55	90,2	
	M	12	11	91,7		11	91,7	
Cannabis	T	24	12	50	NS	9	37,5	NS
	H	19	9	47,4		7	36,8	
	M	5	3	60		2	40	
Cocaína (CC)	T	18	12	66,7	NC	11	61,1	NC
	H	16	10	62,5		9	56,3	
	M	2	2	100		2	100	
Heroína (H)	T	14	10	71,4	-	7	50	-
	H	14	10	71,4		7	50	
	M	-	-	-		-	-	
H + CC	T	14	6	42,9	NC	5	35,7	NC
	H	13	5	38,5		4	30,8	
	M	1	1	100		1	100	
Otras conductas adictivas	T	9	1	11,1	NC	1	11,1	NC
	H	3	1	33,3		1	33,3	
	M	6	0	0		0	0	
TOTAL DROGAS	T	153	111	72,5	NS	99	64,7	NS
	H	127	94	74		83	65,4	
	M	26	17	65,4		16	61,5	
TOTAL DROGAS SIN TUA	T	80	41	51,3	NS	33	41,3	NS
	H	66	35	53		28	42,4	
	M	14	6	42,9		5	35,7	
Diagnóstico		N	CAGE ≥ 1		P	CAGE ≥ 2		P
			N	%		N	%	
SANOS	T	313	92	29,4	NS	48	15,3	0,001
	H	164	56	34,1		36	22	
	M	149	36	24,2		12	8,1	
TOTAL MUESTRA	T	1054	404	38,3	< 0,001	280	26,6	< 0,001
	H	561	274	48,8		210	37,4	
	M	484	123	25,4		67	13,8	

Nota. T: Total; H: Hombres; M: Mujeres; TUA: Trastornos por Uso de Alcohol; NS: no significativo; NC: no calculable.
P=significación en función del género dentro de cada diagnóstico, usando la prueba de chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

pendencias, el 51,3% de los restantes de las consultas de adicciones presentaba una puntuación ≥ 1 en el cuestionario CAGE ($\chi^2=13,568$; $p=0,001$) y el 41,3% presentaba una puntuación ≥ 2 ($\chi^2=25,64$; $p<0,001$) (Tabla 5).

Según el sexo, el 48,8% de los hombres tenían una puntuación ≥ 1 en el cuestionario CAGE, en comparación con el 25,4% de las mujeres ($\chi^2=66,31$; $p<0,001$). Los porcentajes de hombres que tenían una puntuación ≥ 2 fue del 37,4% y de mujeres del 13,8% ($\chi^2=74,33$; $p<0,001$). En la

tabla 5 se describen las diferencias según el sexo y el diagnóstico en la escala CAGE para cada grupo de estudio. Los diagnósticos que tenían un mayor porcentaje de pacientes con screening positivo a presentar un TUA fueron: el TDAH, con ambos puntos de corte, en las consultas de psiquiatría; y la adicción a la heroína con el punto de corte ≥ 1 y la adicción a la cocaína con el punto de corte ≥ 2 en las consultas de drogodependencias, si excluíamos la adicción al alcohol de estas últimas (Tabla 5). Las diferencias entre

los distintos diagnósticos fueron significativas, tanto considerando el punto de corte en ≥ 1 ($\chi^2=138,41$; $p<0,001$) como en ≥ 2 ($\chi^2=177,55$; $p<0,001$).

Por grupos de edad se obtuvieron los siguientes resultados: de 18 a 30 años el 50% tenían una puntuación ≥ 1 , de 31 a 45 años el 35,6%, de 46 a 60 años el 40,8%, y en mayores de 60 años el 27,5% ($\chi^2=17,68$; $p=0,001$). El porcentaje de los que tenían una puntuación ≥ 2 fue del 28,8% en los participantes de 18 a 30 años, del 24,8% de 31 a 45 años, del 32,2% de 46 a 60 años, y del 16,3% en mayores de 60 años ($\chi^2=15,41$; $p=0,001$).

Dentro de la muestra de sanos y separándolos por grupos de edad, se obtuvieron diferencias significativas para el

porcentaje de sujetos sanos con screening positivo a TUA para la puntuación ≥ 1 ($\chi^2=12,65$; $p=0,005$), pero no para la puntuación ≥ 2 ($\chi^2=5,17$; $p=0,160$), y diferenciando por sexo sólo para la puntuación ≥ 2 (Tabla 6).

Diferencias entre comunidades autónomas

De los 1054 pacientes de la muestra, 651 (61,8%) eran procedentes de la Comunidad Autónoma de Extremadura (provincias de Badajoz y Cáceres) y 403 (38,2%) de la Comunidad Autónoma de Cataluña (provincia de Barcelona). De los 588 de las consultas ambulatorias de psiquiatría, 262 (44,6%) eran procedentes de Extremadura y 326 (55,4%) de Cataluña. Todos los 153 de las consultas de

Tabla 6. Porcentaje de sujetos sanos con screening positivo a trastorno por consumo de alcohol (puntos de corte ≥ 1 y ≥ 2) mediante el cuestionario CAGE según los diferentes grupos de edad y el sexo.

SANOS		N	CAGE ≥ 1		P	CAGE ≥ 2		P
			N	%		N	%	
18-30 años	T	46	23	50	0,139	12	26,1	0,095
	H	25	15	60		9	36,0	
	M	21	8	38,1		3	14,3	
31-45 años	T	190	52	27,4	0,147	27	14,2	0,010
	H	97	31	32		20	20,6	
	M	93	21	22,6		7	7,5	
46-60 años	T	56	12	21,4	0,158	7	12,5	0,014
	H	32	9	28,1		7	21,9	
	M	24	3	12,5		0	0	
Mayores de 60 años	T	21	4	19	0,034	2	9,5	0,156
	H	10	0	0		0	0	
	M	11	4	36,4		2	18,2	
Total	T	313	91	29,4	0,060	48	15,3	0,039
	H	164	55	33,5		36	22	
	M	149	36	24,2		12	8,1	

Nota. T: Total; H: Hombres; M: Mujeres. P=significación en función del género dentro de cada diagnóstico, usando la prueba de chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

Tabla 7. Número de Participantes y Porcentaje de Respuestas Positivas ≥ 1 y ≥ 2 en el Cuestionario CAGE y sus Diferencias entre Participantes Procedentes de Extremadura y de Cataluña, en Pacientes Psiquiátricos y Sanos y Separados por Sexo.

Variable		PSIQUIATRÍA		P	SANOS		P
		Extremadura	Cataluña		Extremadura	Cataluña	
CAGE ≥ 1	T	80 (30,5%)	121 (37,1%)	0,094	75 (31,8%)	16 (20,8%)	0,065
	H	51 (42,9%)	73 (48,3%)	0,369	49 (35,5%)	6 (23,1%)	0,218
	M	22 (16,4%)	48 (27,4%)	0,022	26 (26,5%)	10 (19,6%)	0,349
CAGE ≥ 2	T	52 (19,8%)	81 (24,8%)	0,150	42 (17,8%)	6 (7,8%)	0,034
	H	41 (34,5%)	50 (33,1%)	0,817	32 (23,2%)	4 (15,4%)	NC
	M	8 (6%)	31 (17,7%)	0,002	10 (10,2%)	2 (3,9%)	NC
TOTAL	T	262	326		236	77	
	H	124 (47,3%)	151 (46,3%)		138 (58,5%)	26 (33,8%)	
	M	138 (52,7%)	175 (53,7%)		98 (41,5%)	51 (66,2%)	

Nota. T: Total; H: Hombres; M: Mujeres; NC= No calculable. P=significación en función de la Comunidad Autónoma, usando la prueba de chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

drogodependencias eran extremeños. Del total de sujetos sanos (313), 236 de ellos (75,4%) eran extremeños y 77 (24,6%) catalanes (Tabla 7).

La edad media de los pacientes psiquiátricos extremeños y catalanes era muy similar: $49,85 \pm 14,78$ y $49,98 \pm 13,5$ respectivamente ($F=0,011$; $p=0,915$), al igual que la edad media de sujetos sanos extremeños y catalanes: $39,95 \pm 11,14$ y $39,82 \pm 10,13$ respectivamente ($F=0,008$; $p=0,927$).

Dentro de los pacientes de las consultas ambulatorias de psiquiatría, en la muestra procedente de la Comunidad Autónoma de Cataluña, la puntuación de CAGE fue de $0,80 \pm 1,21$, y en la muestra procedente de la Comunidad Autónoma de Extremadura fue de $0,68 \pm 1,18$ ($F=1,41$; $p=0,235$). Mientras tanto, en los sanos, en los 77 procedentes de Cataluña la media de la puntuación en el CAGE fue de $0,29 \pm 0,60$ y en los 236 procedentes de Extremadura de $0,64 \pm 1,07$ ($F=7,4$; $p=0,007$). En la tabla 7 se muestran el porcentaje de pacientes psiquiátricos y de sujetos sanos que tenían ≥ 1 y ≥ 2 respuestas positivas en el cuestionario CAGE separados por sexo y según la procedencia de la muestra fuese la Comunidad Autónoma de Extremadura o la Comunidad Autónoma de Cataluña.

Discusión

Nuestro estudio es el primero que hemos encontrado en la literatura que evalúe la prevalencia de TUA usando el cuestionario CAGE camuflado, no sólo en pacientes psiquiátricos, ya descrito en el primer artículo (Sánchez-Autet et al., 2018), sino comparando también con pacientes drogodependientes y sujetos sanos. Al realizar esta comparativa encontramos que en nuestra muestra existe, mediante el uso del cuestionario CAGE camuflado, un mayor porcentaje de screening positivo en pacientes drogodependientes que en pacientes psiquiátricos y mayor en estos que en individuos sanos (Tabla 5). También la puntuación en dicho cuestionario es mayor en las consultas de drogodependencias que en las consultas de psiquiatría y mayor en estos que en sujetos sanos. Incluso excluyendo del análisis los pacientes diagnosticados de TUA del total de las consultas de drogodependencias, los pacientes de las consultas de adicciones mantenían un mayor porcentaje de screening positivo y una mayor puntuación, ambos estadísticamente significativos, que los pacientes psiquiátricos y los controles sanos.

En la muestra de pacientes psiquiátricos ambulatorios, como ya describimos en la primera parte de nuestro estudio (Sánchez-Autet et al., 2018) fue más frecuente el cribado positivo en el CAGE en hombres y en menores de 60 años. Por diagnósticos encontramos que los trastornos mentales graves eran aquellos que presentaban tasas más elevadas de puntuación positiva en el CAGE: trastornos de personalidad, trastornos bipolares y trastornos psicóticos, con cifras cercanas al 50%, en concordancia con lo reco-

gido en la literatura (Mellos, Liappas y Paparrigopoulos, 2010; Mueser, Drake y Wallach, 1998; Mueser et al., 2000).

En el caso concreto de los trastornos bipolares encontramos un 43,9% de pacientes con una puntuación en el CAGE ≥ 1 , un 52,2% en hombres y un 33,3% en mujeres. Estudios epidemiológicos con muestras extensas han encontrado una proporción similar a ésta en sujetos con trastorno bipolar tipo I: en el ECA (Epidemiological Catchment Area Study, ECA; Regier et al., 1990) el 46% tenían una historia de abuso/dependencia de alcohol y en el Estudio de Edmonton (Fogarty, Russell, Newman y Bland, 1994) el 45%. En el ECA (Regier et al., 1990), la prevalencia de consumo de alcohol variaba según los distintos diagnósticos psiquiátricos: el referido 46% para el trastorno bipolar tipo I, un 39,2% para el trastorno bipolar tipo II y un 33,7% para la esquizofrenia. Frye et al. (2003) encontraron que el abuso de alcohol fue más frecuente en varones con trastorno bipolar que en mujeres, con cifras muy similares a las nuestras, un 49% vs un 29% que reunieron criterios de alcoholismo a lo largo de la vida, respectivamente, aunque el riesgo relativo de abuso de alcohol en comparación con la población general fue más alto en mujeres bipolares que en varones, con una odds ratio de 7,35 vs 2,77, respectivamente. En un estudio realizado en Badajoz, dentro también de la Comunidad Autónoma de Extremadura, sobre pacientes hospitalizados con el diagnóstico de trastorno bipolar (Zamora-Rodríguez et al., 2018), obtuvieron un 28,8% de pacientes con criterios de abuso o dependencia de alcohol.

Por el lado contrario, en nuestra muestra los trastornos de ansiedad y depresivos no parecieron ser un factor de riesgo de presentar TUA, ya que presentaban tasas de positividad en el CAGE muy similares e incluso inferiores a las presentadas por la muestra de sanos, lo que contradice artículos anteriores (Anthenelli, 2012; Grant et al., 2004), aunque en el caso de los trastornos ansiosos se han obtenido resultados discrepantes (Goldstein, Smith, Dawson y Grant, 2015; Hasin y Kilcoyne, 2012; Sánchez-Autet et al., 2018). El diagnóstico que tuvo un porcentaje más elevado de cribado positivo tanto con el punto de corte ≥ 1 como con el punto ≥ 2 fue el TDAH, aunque con sólo 6 pacientes con esta patología, siendo esta relación TDAH-consumo de alcohol ya señalada en la literatura (Biederman et al., 1995; Weiss y Hechtman, 1993; Wilens, Biederman, Mick, Faraone y Spencer, 1997).

Sobre la muestra de pacientes en tratamiento en las consultas de drogodependencias destaca el hecho de que aquellos que se encontraban en tratamiento por una adicción al alcohol, respondían afirmativamente a al menos 1 pregunta en el 95,9% de los casos, lo que indica la elevada sensibilidad del CAGE. Esta sensibilidad descendía al 90,4% si el punto de corte se elevaba a 2 preguntas afirmativas. Ya señalamos que la sensibilidad del cuestionario CAGE variaba en distintos estudios del 70 al 90% aproxi-

madamente, siendo más elevada para el punto de corte de 1 respuesta afirmativa y disminuyendo si se aumentaba a 2, aunque en este caso la especificidad aumentaba (Berks y McCormick, 2008; Corradi-Webster et al., 2005; Dervaux et al., 2006; Dhalla et al., 2007; Mitchell et al., 2014).

En el resto de sustancias adictivas (cannabis, cocaína, heroína, cocaína + heroína) encontramos un porcentaje de positividad en el cuestionario CAGE mucho mayor que en participantes sanos o en pacientes psiquiátricos. En estos grupos de sustancias el porcentaje de screening positivo es muy similar en hombres y en mujeres, siendo en algunos casos incluso superior para el sexo femenino. Esta asociación entre el consumo de las distintas sustancias y el consumo de alcohol ya ha sido descrita con anterioridad (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017; Font-Mayolas, Gras y Planes, 2006; Font-Mayolas et al., 2013; Kandel y Yamaguchi, 1985), de manera que el consumo de una de estas sustancias se asocia con el consumo de alcohol. Kandel et al. (1985) afirmaban que el consumo de drogas legales podría facilitar el posterior consumo de marihuana que a su vez abriría la puerta al consumo de otras drogas ilegales según el modelo de escalada. Según datos de la encuesta EDADES (2017) el alcohol está presente en más del 90% de los policonsumos, con porcentajes cercanos al 100% cuando el número de sustancias consumidas era de 4 o más (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017).

Es destacable que de la muestra control de sujetos sanos (Tabla 6) encontremos casi una tercera parte (29,4%) con una puntuación en el CAGE ≥ 1 y casi una sexta parte (15,3%) con una puntuación ≥ 2 , siendo esta prevalencia superior a la obtenida en otros estudios nacionales e internacionales. En la referida encuesta EDADES del año 2017 (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017), con el test AUDIT el 5,1% de los españoles de 15 a 64 años se clasificaban dentro del grupo de consumo de riesgo de alcohol (7,6% de hombres y 2,6% de mujeres), cifras muy inferiores a la nuestras. Otra investigación llevada a cabo en Portugal sobre pacientes sometidos a cirugía (Sousa, Pinho, Santos y Abelha, 2017), en Francia sobre personas que acudían a urgencias hospitalarias (Richoux et al., 2011) o en Brasil sobre trabajadores del transporte público (Cunha, Giatti y Assunção, 2016), también encontraron una prevalencia menor que la nuestra, usando el cuestionario CAGE con 2 respuestas afirmativas como punto de corte.

El porcentaje de positividad al CAGE en individuos sanos fue mayor mientras más joven era la muestra y en hombres que en mujeres (33,5% vs 24,2% con puntuación ≥ 1 y 22% vs 8,1% con puntuación ≥ 2), aunque destaca que en mujeres mayores de 60 años fue mayor que en hombres de éste mismo grupo de edad, si bien es cierto que en esta franja de edad el porcentaje de participantes fue menor (Tabla 6). En otro artículo brasileño, entre 192 trabajado-

res del campus de la universidad de São Paulo (Amaral y Malbergiera, 2004) y con un punto de corte ≥ 2 , también se observó un mayor porcentaje en hombres que en mujeres (22,1% vs 0%, con sólo 20 mujeres analizadas), resultados similares a los nuestros, aunque sin embargo no encontraron la misma distribución por grupos de edad (fue mucho mayor en mayores de 60 años), cuestión que podría explicarse porque en algunos grupos tenían pocos participantes, así como por diferencias socio-culturales, entre otros.

En un estudio llevado a cabo en Singapur con 2565 personas sanas mayores de 60 años (Ong et al., 2016), encontraron un 4,2% con una puntuación ≥ 2 en el CAGE, por el 9,5% de nuestra muestra española sana en la misma franja de edad. En su estudio esta frecuencia era mayor en hombres, de etnia India y que estuviesen separados o divorciados. Otros artículos incluso señalan un menor porcentaje en mayores de 60 años, como el de Almeida et al. (1997), en el que sólo el 1,42% de un total de 351 tenían una puntuación ≥ 2 . Un reciente estudio (Lycke et al., 2019) llevado a cabo en pacientes con cáncer con una edad media de 77,7 años, detecta un 6,3% de hombres y un 1,2% de mujeres con resultados positivos (≥ 2) en el CAGE.

Una investigación llevada a cabo en 3 países europeos (Bulgaria, Alemania y Polonia) en 2103 estudiantes universitarios (Mikolajczyk et al., 2016), también encontró un porcentaje de personas con positividad en el CAGE (puntuación ≥ 2) mucho menor que en el nuestro: 22,7%, 26,3% y 19% respectivamente en Bulgaria, Alemania y Polonia dentro de los hombres, y 9,6%, 9,3% y 8,5% en mujeres, que contrasta con el 36% en hombres y el 14,3% en mujeres en nuestra muestra de sanos de 18 a 30 años, que es la más parecida por grupo de edad a la de estudiantes universitarios. Estudios similares sobre muestras de adultos jóvenes de 18 a 35 años en Italia (Manzoli et al., 2009) o sobre estudiantes de medicina en Canadá (Thakore et al., 2009), u otros estudios recientes sobre muestras de estudiantes de medicina en distintos países del mundo: Gales (Farrell et al., 2019), Portugal (Almeida, Kadhum, Farrell, Ventriglio y Molodynski, 2019), Marruecos (Lemtiri Chelieh et al., 2019), Canadá (Wilkes et al., 2019), Brasil (Castaldelli-Maia et al., 2019), Paraguay (Torales et al., 2019) y Jordania (Masri et al., 2019) mostraron igualmente una menor prevalencia de positividad en el CAGE (puntuación ≥ 2), que osciló entre el 5% de los marroquíes y el 25% de los brasileños, que los participantes sanos de 18 a 30 años de nuestro estudio, que llegaron al 26,1%, incluyendo tanto hombres como mujeres.

Aunque en nuestro estudio recogimos pacientes de 18 o más años, también es destacable el consumo en pacientes menores de 18 años. En un reciente estudio (Teixidó-Compañó et al., 2019) con datos de la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES 2014) a estudiantes de 14 a 18 años (N = 34.259), obtuvieron una prevalencia total de binge drinking en el último

mes del 33%, prevalencia que aumentaba con la edad, y se asociaba principalmente a una percepción de acceso fácil al alcohol, a su consumo en zonas abiertas, a tener uno de los dos padres que permite beber y a disponer de más de 30 euros semanales.

Estos datos nos deberían hacer pensar en el elevado consumo de alcohol entre población española aparentemente sana, más elevado que en otros estudios de países tanto europeos como del resto del mundo, y las posibles repercusiones en su salud con una mayor discapacidad y mortalidad y consiguientemente en un mayor gasto sanitario y social (Pulido et al., 2014; Rehm et al., 2013).

Sobre la influencia de la ruralidad en nuestros resultados, señalar que entre las muestras catalana y extremeña de las consultas ambulatorias de psiquiatría, comparables en edad media y sexo, encontramos cierta tendencia a mayor cribado positivo en el CAGE en la muestra catalana (muestra más urbana), siendo estadísticamente significativa esta diferencia en mujeres. También encontramos diferencias significativas entre ambas comunidades autónomas en las muestras de individuos sanos con el punto de corte ≥ 2 , pero en este caso a favor de la muestra extremeña (más rural). Como ya señalamos anteriormente, en diferentes estudios realizados en diferentes comunidades autónomas españolas en población general, obtuvieron una prevalencia de positividad al cuestionario CAGE con un punto de corte ≥ 2 entre el 4,0% y el 8,7% (Alvarez et al., 1994; Alvarez et al., 2006; Anitua et al., 1998; Dirección General de Atención Primaria, 2001; Dirección General de Atención Primaria, 2006; Dirección General de Atención Primaria, 2011; Pérez et al., 2010; Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria, 2004), cifras inferiores a la muestra extremeña de sujetos sanos (17,8%) y similares a la catalana (7,8%).

Las limitaciones más importantes de nuestro estudio, ya señaladas en la primera parte publicada del mismo (Sánchez-Autet et al., 2018), son principalmente la ausencia de una entrevista diagnóstica estructurada que confirmase el cribado positivo obtenido en el CAGE y la no recogida de otros datos sociodemográficos, médicos o de consumo de otras sustancias. Una de sus principales fortalezas es el gran número de participantes (1054) y el haber incluido 3 muestras distintas: individuos sanos, pacientes de las consultas ambulatorias de psiquiatría y pacientes de las consultas ambulatorias de drogodependencias, lo que nos permite establecer comparaciones entre individuos de las mismas áreas de salud. Los resultados obtenidos parecen estar en línea con lo esperable en base a la experiencia y la literatura previa, lo que va a favor de la validez teórica del cuestionario utilizado.

En conclusión, los datos encontrados en nuestro análisis, hablan de un mayor screening positivo al consumo de alcohol en las consultas de drogodependencias respecto a las consultas de psiquiatría, y de estas respecto a una mues-

tra de sujetos sanos. También es destacable las altas tasas de TUA tanto en pacientes psiquiátricos, especialmente los que padecían trastornos mentales graves, como incluso en sujetos sanos, siendo sin embargo una patología con elevada frecuencia infradiagnosticada y por lo tanto no tratada, con las consecuencias que ello conlleva en cuanto a empeoramiento de la calidad de vida, mayores tasas de enfermedad asociada y mayor mortalidad. Cabría por lo tanto pensar en la necesidad de incluir elementos de cribado específicos de consumo de alcohol, como podría ser el CAGE, sencillo y de fácil aplicación, tanto en las consultas de psiquiatría como en las de atención primaria e incluso en pacientes hospitalarios.

Reconocimientos

A Juan Enrique Bonito, por su inestimable colaboración en la comunicación entre los distintos profesionales implicados y ser capaz de involucrarlos a todos en un mismo proyecto.

A todos los psiquiatras y médicos de drogodependencias que colaboraron en la recogida de datos y que hicieron posible una muestra tan amplia de participantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses ni haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Referencias

- Agabio, R., Marras, P., Gessa, G. L. y Carpiello, B. (2007). Alcohol use disorders, and at-risk drinking in patients affected by a mood disorder, in Cagliari, Italy: sensitivity and specificity of different questionnaires. *Alcohol and Alcoholism*, 42, 575–581. doi:10.1093/alcalc/agg072.
- Almeida, O. P., Forlenza, O. V., Lima, N. K., Bigliani, V., Arcuri, S. M., Gentile, M., ... de Oliveira, D. A. (1997). Psychiatric morbidity among the elderly in a primary care setting—report from a survey in São Paulo, Brazil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 728–736.
- Almeida, T., Kadhun, M., Farrell, S. M., Ventriglio, A. y Molodynski, A. (2019). A descriptive study of mental health and wellbeing among medical students in Portugal. *International Review of Psychiatry*, 22, 1–5. doi:10.1080/09540261.2019.1675283.
- Alvarez, F.J. y del Rio, M.C. (1994). Screening for problem drinkers in a general population survey in Spain by use of the CAGE scale. *Journal of Studies on Alcohol*, 55, 471–474.
- Alvarez, F. J., Fierro, I. y del Rio, M. C. (2006). Alcohol-related social consequences in Castille and Leon, Spain. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 656–664.

- Amaral, R. A. y Malbergiera, A. (2004). Evaluation of a screening test for alcohol-related problems (CAGE) among employees of the Campus of the University of São Paulo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 156-163.
- Anitua, C., Aizpuru, F. y Sanzo, J. M. (1998). *Encuesta de salud 1997. Mejorando la salud*. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco.
- Anthenelli, R. M. (2012). Overview: Stress and alcohol use disorders revisited. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34, 386-390.
- Asociación Americana de Psiquiatría (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5ª ed.). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- Berks, J. y McCormick, R. (2008). Screening for alcohol misuse in elderly primary care patients: A systematic literature review. *International Psychogeriatrics*, 20, 1090-1103. doi:10.1017/S1041610208007497.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J. y Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1652-1658.
- Bradley, K. A., Bush, K. R., McDonell, M. B., Malone, T. y Fihn, S. D. (1998). Screening for problem drinking : Comparison of CAGE and AUDIT. *Journal of General Internal Medicine*, 13, 379-388. doi:10.1046/j.1525-1497.1998.00118.x.
- Bush, B., Shaw, S., Cleary, P., Delbanco, T. L. y Aronson, M. D. (1987). Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *American Journal of Medicine*, 82, 231-235.
- Castaldelli-Maia, J. M., Lewis, T., Marques Dos Santos, N., Picon, F., Kadhum, M., Farrell, S. M., ... Ventriglio, A. (2019). Stressors, psychological distress, and mental health problems amongst Brazilian medical students. *International Review of Psychiatry*, 15, 1-5. doi:10.1080/09540261.2019.1669335.
- Castells, M. A. y Furlanetto, L. M. (2005). Validity of the CAGE questionnaire for screening alcohol-dependent inpatients on hospital wards. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27, 54-57.
- Corradi-Webster, C. M., Laprega, M. R. y Furtado, E. F. (2005). Performance assessment of CAGE screening test among psychiatric outpatients. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 13, 1213-1218. doi:S0104-11692005000800017.
- Coryell, W., Turvey, C., Endicott, J., Leon, A. C., Mueller, T., Solomon, D. y Keller M. (1998). Bipolar I affective disorder: Predictors of outcome after 15 years. *Journal of Affective Disorders*, 50, 109-116.
- Cunha, N. O., Giatti, L. y Assunção, A. Á. (2016). Factors associated with alcohol abuse and dependence among public transport workers in the metropolitan region of Belo Horizonte. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89, 881-890. doi:10.1007/s00420-016-1124-8.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2017). *Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España (EDADES), 1995-2017*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Recuperado de http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2015). *Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES, 2015*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España.
- Dervaux, A., Bayle, F. J., Laqueille, X., Bourdel, M. C., Leborgne, M., Olie, J. P. y Krebs, M. O. (2006). Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. *Schizophrenia Research*, 81, 151-155. doi:10.1016/j.schres.2005.09.012.
- Dhalla, S. y Kopec, J. A. (2007). The CAGE questionnaire for alcohol misuse: A review of reliability and validity studies. *Clinical and Investigative Medicine*, 30, 33-41.
- Dirección General de Atención Primaria (2001). Hábitos de salud en la población adulta de la Comunidad de Madrid, 2000. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población adulta (SIVFRENTA), 2000. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*, 7, 3-34.
- Dirección General de Atención Primaria (2006). Hábitos de salud en la población adulta de la Comunidad de Madrid, 2005. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población adulta (SIVFRENTA), 2005. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*, 12, 2-38.
- Dirección General de Atención Primaria (2011). Hábitos de salud en la población adulta de la Comunidad de Madrid, 2010. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población adulta (SIVFRENTA), 2010. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*, 17, 3-38.
- Ewing, J.A. (1984). Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *Journal of the American Medical Association*, 252, 1905-1907.
- Farrell, S. M., Molodynski, A., Cohen, D., Grant, A. J., Rees, S., Wullshleger, A., ... Kadhum M. (2019). Wellbeing and burnout among medical students in Wales. *International Review of Psychiatry*, 22, 1-6. doi:10.1080/09540261.2019.1678251.
- Fiellin, D. A., Reid, M. C. y O'Connor, P. G. (2000). Screening for alcohol problems in primary care: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 160, 1977-1989.
- Feinman, J. A. y Dunner, D. L. (1996). The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 37, 43-49.

- Fogarty, F., Russell, J. M., Newman, S. C. y Bland, R. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 376, 16-23.
- Font-Mayolas, S., Gras, M. E. y Planes, M. (2006). Análisis del patrón de consumo de cannabis en estudiantes universitarios. *Adicciones*, 18, 337-344.
- Font-Mayolas, S., Gras, M. E., Cebrián, N., Salamó, A., Planes, M. y Sullman, M. J. (2013). Types of polydrug use among Spanish adolescents. *Addictive Behaviors*, 38, 1605-1609. doi:10.1016/j.addbeh.2012.09.007.
- Frye, M. A., Altschuler, L. L., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Denicoff, K., ... Post, R. M. (2003). Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160, 883-889.
- Goerlich, F. J. y Cantarino, I. (2015). Estimaciones de la población rural y urbana a nivel municipal. *Estadística Española*, 57, 5-28.
- Goldstein, R. B., Smith, S. M., Dawson, D. A. y Grant, B. F. (2015). Sociodemographic and psychiatric diagnostic predictors of 3-year incidence of DSM-IV substance use disorders among men and women in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29, 924-932. doi:10.1037/adb0000080.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., ... Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61, 807-816. doi:10.1001/archpsyc.61.8.807.
- Gual A. (2007). Dual diagnosis in Spain. *Drug and Alcohol Review*, 26, 65-71.
- Hasin, D. y Kilcoyne, B. (2012). Comorbidity of psychiatric and substance use disorders in the United States: Current issues and findings from the NESARC. *Current Opinion in Psychiatry*, 25, 165-171. doi:10.1097/YCO.0b013e3283523dcc.
- Hearne, R., Connolly, A. y Sheehan, J. (2002). Alcohol abuse: prevalence and detection in a general hospital. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95, 84-87.
- Kandel, D. B. y Yamaguchi, K. (1985). Developmental patterns of the use of legal, illegal, and medically prescribed psychotropic drugs from adolescence to young adulthood. *National Institute of Drug Abuse Research Monograph*, 56, 193-235.
- Lemtiri Chelieh, M., Kadhum, M., Lewis, T., Molodynski, A., Abouqal, R., Belayachi, J. y Bhugra, D. (2019). Mental health and wellbeing among Moroccan medical students: A descriptive study. *International Review of Psychiatry*, 22, 1-5. doi:10.1080/09540261.2019.1675276.
- Liskow, B., Campbell, J., Nickel, E. J. y Powell, B. J. (1995). Validity of the CAGE questionnaire in screening for alcohol dependence in a walk-in (triage) clinic. *Journal of Studies on Alcohol*, 56, 277-281.
- Lycke, M., Martens, E., Ketelaars, L., Dezutter, J., Lefebvre, T., Pottel, H., ... Debruyne, P. R. (2019). Detection of alcohol abuse in older patients with cancer: The integration of alcohol screening questionnaires in the comprehensive geriatric assessment. *Journal of Geriatric Oncology*, 10, 819-823. doi:10.1016/j.jgo.2019.02.009.
- Luoto, K. E., Koivukangas, A., Lassila, A. y Kampman, O. (2016). Outcome of patients with dual diagnosis in secondary psychiatric care. *Nordic Journal of Psychiatry*, 70, 470-476. doi:10.3109/08039488.2016.1160149.
- Malet, L., Schwan, R., Boussiron, D., Aublet-Cuvelier, B. y Llorca, P. M. (2005). Validity of the CAGE questionnaire in hospital. *European Psychiatry*, 20, 484-489.
- Mansell, D., Spiro, A., Lee, A. y Kazis, L. (2006). Validation of the primary care alcohol severity measure. *Journal of Ambulatory Care Management*, 29, 87-97.
- Manzoli, L., Piat, S. C., Capasso, L., Di Candia, V., Di Virgilio, M., Marano, E., ... Schioppa, F. (2009). Different use/abuse patterns (overweight/obesity, alcohol, smoking, drugs, cannabis, opiates, cocaine) according to job category. Results of a survey on 4024 young workers from Abruzzo, Italy: The Valentino Study. *Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunità*, 21, 211-230.
- Masri, R., Kadhum, M., Farrell, S. M., Khamees, A., Al-Taiar, H. y Molodynski, A. (2019). Wellbeing and mental health amongst medical students in Jordan: A descriptive study. *International Review of Psychiatry*, 3, 1-7. doi:10.1080/09540261.2019.1670402.
- Masur, J., Capriglione, M. J., Monteiro, M. G. y Jorge, M. R. (1985). Detecção precoce do alcoolismo em clínica médica através do questionário CAGE: Utilidade e limitações. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 34, 31-34.
- Mayfield, D., McLeod, G. y Hall, P. (1974). The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. *American Journal of Psychiatry*, 131, 1121-1123. doi:10.1176/ajp.131.10.1121.
- Mellos, E., Liappas, I. y Paparrigopoulos, T. (2010). Comorbidity of personality disorders with alcohol abuse. *In Vivo*, 24, 761-769.
- Mikolajczyk, R. T., Sebens, R., Warich, J., Naydenova, V., Dudziak, U. y Orosova O. (2016). Alcohol drinking in university students matters for their self-rated health status: A cross-sectional study in three european countries. *Frontiers in Public Health*, 4, 210. doi:10.3389/fpubh.2016.00210.
- Mitchell, A. J., Bird, V., Rizzo, M., Hussain, S. y Meader, N. (2014). Accuracy of one or two simple questions to identify alcohol-use disorder in primary care: a meta-analysis. *British Journal of General Practice*, 64, 408-418. doi:10.3399/bjgp14X680497.

- Mueser K. T., Drake R. y Wallach M. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23, 717-734.
- Mueser, K. T., Yarnold, P. R., Rosenberg, S. D., Swett, C., Miles, K. M. y Hill, D. (2000). Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 179-192.
- O'Brien, C. P. (2008). The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool. *JAMA*, 5, 2054-2056. doi:10.1001/jama.2008.570.
- Ong, C. W., Sagayadevan, V., Abidin, E., Shafie, S. B., Jeyagurunathan, A., Eng, G. K., ... Subramaniam, M (2016). Screening for drinking problems in the elderly in Singapore using the CAGE questionnaire. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 45, 456-465.
- Paz Filho, G. J., Sato, L. J., Tuleski, M. J., Takata, S. Y., Ranzi, C. C. C., Saruhashi, S.Y. y Spadoni, B. (2001). Empleo do questionário CAGE para detecção de transtornos de uso de álcool em pronto-socorro. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 47, 65-69.
- Pérez, Y., Esnaola, S., Ruiz, R., de Diego, M., Aldasoro, E., Calvo, M., ... Martín U. (2010). *Encuesta de Salud de la C.A. del País Vasco 2007*. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad y Consumo.
- Pulido, J., Indave-Ruiz, B. I., Colell-Ortega, E., Ruiz-García, M., Bartroli, M. y Barrio, G. (2014). Population-based studies on alcohol-related harm in Spain. *Revista Española de Salud Pública*, 88, 493-513. doi:10.4321/S1135-57272014000400005.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L. y Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, 264, 2511-2518.
- Rehm, J., Rehm, M. X., Shield, K. D., Gmel, G. y Gual, A. (2013). Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones*, 25, 11-8. doi:10.20882/adicciones.67.
- Richoux, C., Ferrand, I., Casalino, E., Fleury, B., Ginsburg, C. y Lejoyeux, M. (2011). Alcohol use disorders in the emergency ward: Choice of the best mode of assessment and identification of at-risk situations. *International Journal of Emergency Medicine*, 4, 27. doi:10.1186/1865-1380-4-27.
- 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.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R. y Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction*, 88, 791-804.
- Seguí, J., Marquez, M., Canet, J., Cascio, A., García, L. y Ortiz, M. (2001). Panic disorder in a Spanish sample of 89 patients with pure alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 117-121.
- Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria (2004). *Euskal AEko Osasun-inkesta 2002. Encuesta de Salud de la C.A. del País Vasco 2002*. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
- Sonne S. C., Brady K. T. y Morton W. A. (1994). Substance abuse and bipolar affective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 349-352.
- Sousa, G., Pinho, C., Santos, A. y Abelha, F. J. (2017). Postoperative delirium in patients with history of alcohol abuse. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64, 214-222.
- Soyka, M., Albus, M., Immler, B., Kathmann, N. y Hippus, H. (2001). Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics—are there differences? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 232-238.
- Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software for Windows (version 15)*. SPSS 15.0 for Windows. Chicago, SPSS, 2007.
- Sullivan, L. E., Fiellin, D. A. y O'Connor, P. G. (2005). The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *American Journal of Medicine*, 118, 330-341. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.007.
- Teixidó-Compañó, E., Sordo, L., Bosque-Prous, M., Puigcorbó, S., Barrio, G., Brugal, M. T., ... Espelt, A. (2019). Individual and contextual factors related to binge drinking among adolescents in Spain: A multilevel approach. *Adicciones*, 31, 41-51. doi:10.20882/adicciones.975.
- Thakore, S., Ismail, Z., Jarvis, S., Payne, E., Keetbaas, S., Payne, R. y Rothenburg, L. (2009). The perceptions and habits of alcohol consumption and smoking among Canadian medical students. *Academic Psychiatry*, 33, 193-197. doi:10.1176/appi.ap.33.3.193.
- Torales, J., Kadhum, M., Zárate, G., Barrios, I., González, I., Farrell, S. M., ... Arce, A. (2019). Wellbeing and mental health among medical students in Paraguay. *International Review of Psychiatry*, 8, 1-5. doi:10.1080/09540261.2019.1667172.
- Torrens, M., Mestre-Pintó, J. I., Montanari, L., Vicente, J. y Domingo-Salvany, A. (2017). Dual diagnosis: A European perspective. *Adicciones*, 29, 3-5. doi:10.20882/adicciones.933.
- Urbanoski, K. A., Cairney, J., Adlaf, E. y Rush, B. (2007). Substance abuse and quality of life among severely mentally ill consumers: A longitudinal modelling analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42, 810-818. doi:10.1007/s00127-007-0236-6.

Vorspan, F., Mehtelli, W., Dupuy, G., Bloch, V. y Lépine, J. P. (2015). Anxiety and substance use disorders: Co-occurrence and clinical issues. *Current Psychiatry Reports*, 17, 4. doi:10.1007/s11920-014-0544-y.

Weiss, G. y Hechtman, L. T. (1993). *Hyperactive children grown up: ADHD in children, adolescence, and adults* (2ª ed.). New York: Guilford Press.

Wilens, T. E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. y Spencer, T. (1997). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 475-482.

Wilkes, C., Lewis, T., Brager, N., Bulloch, A., MacMaster, F., Paget, M., ... Ventriglio, A. (2019). Wellbeing and mental health amongst medical students in Canada. *International Review of Psychiatry*, 22, 1-4. doi:10.1080/09540261.2019.1675927.

Winokur, G., Turvey, C., Akiskal, H., Coryell, W., Solomon, D., Leon, A., ... Keller, M. (1998). Alcoholism and drug abuse in three groups-bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of Affective Disorders*, 50, 81-89.

Worthington, J., Fava, M., Agustin, C., Alpert, J., Nierenberg, A. A., Pava, J. A. y Rosenbaum, J. F. (1996). Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients. Relationship with response to treatment. *Psychosomatics*, 37, 518-522. doi:10.1016/S0033-3182(96)71515-3.

Zamora-Rodríguez, F.J., Sánchez-Waisen-Hernández, M. R., Guisado-Macías, J. A. y Vaz-Leal, F. J. (2018). Substance use and course of bipolar disorder in an inpatient sample. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 46, 183-191.

Anexo

Cuestionario CAGE camuflado, adaptado para pacientes en España.

1. ¿Piensa que come demasiados dulces?
2. ¿Alguna vez le han ofrecido un porro o una dosis de cocaína?
3. ¿Alguna vez le ha molestado la gente al criticar su forma de beber?
4. ¿Alguna vez ha pensado en hacer ejercicio semanalmente?
5. ¿Piensa que duerme las suficientes horas para sentirse en forma durante el día?
6. ¿Alguna vez ha pensado que debería de reducir su consumo de alcohol?
7. ¿Alguna vez ha considerado seriamente que debería dejar de fumar?
8. ¿Alguna vez le han dicho que debería de comer más frutas y verduras?
9. ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su consumo de alcohol?
10. ¿Alguna vez le han dicho que debería fumar menos?
11. ¿Alguna vez ha consumido alcohol nada más despertar para calmar sus nervios o combatir la resaca?
12. ¿Alguna vez se ha planteado cambiar su costumbre de tomar pastillas para dormir por técnicas de relajación?

Cuestionario de Nomofobia (NMP-Q): Estructura factorial y puntos de corte de la versión española

Nomophobia Questionnaire (NMP-Q): Factorial structure and cut-off points for the Spanish version

ANA LEÓN-MEJÍA*, ESTHER CALVETE**, CARMEN PATINO-ALONSO***, JUAN M. MACHIMBARRENA****, JOAQUÍN GONZÁLEZ-CABRERA*.

* Facultad de Educación. Universidad Internacional de La Rioja. España.

** Facultad de Psicología. Universidad de Deusto. España.

*** Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. España.

**** Facultad de Psicología. Universidad del País Vasco UPV/EHU. España.

Resumen

La nomofobia es una fobia situacional en la que se experimenta un miedo intenso, irracional y desproporcionado a no poder usar el smartphone. Se realizó un estudio instrumental de la versión española del cuestionario de Nomofobia (NMP-Q) con los objetivos de: 1) analizar su estructura factorial y fiabilidad; 2) analizar su invarianza con relación al sexo y la edad, y 3) obtener puntos de cortes específicos para distintas edades y sexo. El muestreo fue incidental y no probabilístico. Hubo 5012 participantes (57.9%, mujeres) de 12-24 años ($M = 18.04$, $SD = 3.3$). El análisis factorial confirmatorio mostró un modelo jerárquico de 4 factores correlacionados y explicados por uno general de segundo orden. Los índices de fiabilidad de las dimensiones del NMP-Q fueron satisfactorios oscilando entre .78, .85, .86 y .92 (Omega ω). Un análisis multigrupo confirmó la invarianza por sexo y edad. A partir de las puntuaciones del NMP-Q se calcularon 3 puntos de corte siguiendo los percentiles 15, 80 y 95 (sin nomofobia, riesgo de nomofobia, y nomofóbico). Las mujeres de 12-15 años tuvieron las puntuaciones más altas en nomofobia. Podemos concluir que el NMP-Q nos permite identificar problemas de nomofobia por sexo y edad desde un punto de vista clínico.

Palabras clave: Nomofobia; Puntos de corte; Smartphone; Internet; Adicción conductual.

Abstract

Nomophobia is a situational phobia leading to a deep, irrational, and disproportionate fear of not being able to use the smartphone. An instrumental study on the Spanish version of the *Nomophobia Questionnaire* (NMP-Q) was carried out. The objectives were: 1) To analyse its factor structure and reliability; 2) to test for the invariance of sex and age groups, and 3) to obtain specific cut-off points by sex and age non-existent to date. Sampling was incidental and non-probabilistic with 5012 participants (57.9%, females) aged 12-24 years ($M = 18.04$, $SD = 3.3$). The confirmatory factor analysis revealed a hierarchical model with four correlated factors explained by a general second-order factor. The internal validity and reliability values of the NMP-Q dimensions are satisfactory, ranging between .78, .85, .86, and .92 (Omega ω). A multigroup analysis confirmed the invariance across sex and age groups. Building on the NMP-Q scores, we calculated 3 cut-off points using percentiles 15th, 80th and 95th (un-nomophobic, at risk of nomophobia, and nomophobic). Females aged 12-15 years had the highest nomophobic scores. We can conclude that the proposed sex and age cut-off points will allow us to better identify nomophobic problems from a clinical point of view.

Keywords: Nomophobia; Cut-off points; Smartphone; Internet; Behavioural addiction.

Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Julio 2019.

Enviar correspondencia a: Prof. Joaquín González-Cabrera.

Facultad de Educación, Universidad Internacional de La Rioja (UNIR). Av. de la Paz, 137. Teléfono: 941 210 211. 26006 Logroño, La Rioja España.

E-mail: joaquin.gonzalez@unir.net.

La digitalización de la sociedad ha transformado profundamente cómo interactuamos a nivel social. Nos permite comunicarnos, obtener información, desarrollar ideas, generar sinergias y maximizar oportunidades como nunca antes habíamos soñado. No obstante, a pesar de las muchas ventajas, dichos cambios conllevan retos y riesgos, en particular para los jóvenes. Como resultado, surgen nuevas patologías psicosociales (Kirwan, 2016). En este sentido, no está claro si estamos ante una nueva adicción conductual o un problema de naturaleza psicosocial y ambiental (Pedrero et al., 2018).

En particular, España y los países asiáticos encabezan las listas de países a nivel mundial con mayor acceso a Internet a través del smartphone, concretamente el 92% de los encuestados (Google/TNS, 2017; Statista, 2017). Además, el 99% de los jóvenes en España acceden a Internet todos los días a través de sus teléfonos móviles (Ditrendia, 2017). Por otro lado, las personas tienen su propio smartphone a edades cada vez más tempranas, con la edad media actual entre 10-12 años (Garmendia-Larrañaga, Jiménez-Iglesias, Casado y Mascheroni, 2016; González-Cabrera, Balea, Vallina, Moya y Laviana, 2017).

A la luz de estos datos no es de extrañar que la nomofobia (acrónimo de no-mobile-phobia) esté recibiendo una atención creciente en España y globalmente. Ello es debido a que guarda relación con un fenómeno contemporáneo característico de nuestras sociedades, i.e., *the need to connect online* (Walsh, White, y McD Young, 2010) or *digital connectedness*, que se define como el apremio a estar en constante contacto con nuestras redes sociales a través de Internet y de los dispositivos personales y portables que nos permiten conectarnos a ella. Además, debido a los cambios digitales que experimentamos, el concepto del «yo extendido» (*extended self*) propuesto por James (1890) también está en profunda transformación. De este modo, nuestros avatares, perfiles, contactos, comentarios y mensajes que circulan por las redes sociales, emails, etc., se han convertido en parte de nuestro «yo» interno (Belk, 2016), cambiando nuestros procesos de autopresentación y autocontrol que implica el Internet. Esta realidad online influye en la configuración del autoconcepto e identidad propia (Carter y Grover, 2015; Davis, 2013; Walsh et al., 2010) de maneras que aún intentamos comprender.

Por tanto, Internet y los smartphones no solo han cambiado nuestras necesidades sociocomunicativas, sino también nuestros hábitos y comportamientos sociales. Para algunas personas, la desregulación de ciertos patrones conductuales puede producir malestar y ansiedad, lo que genera comportamientos nocivos y disfuncionales (Dongre, Inamdar y Gattani, 2017; King et al., 2013; Taneja, 2014). Entre dichas conductas problemáticas, la conceptualización de la nomofobia como trastorno de ansiedad ha sido objeto de atención recientemente. En los campos de psicología y psiquiatría, se define como un

trastorno que resulta de la interacción de las personas con las tecnologías de la información y la comunicación que produce ansiedad y malestar (King et al., 2013). Más específicamente, se considera una fobia situacional y social que hace que las personas sientan un miedo profundo, irracional y desproporcionado a no poder usar su teléfono móvil o quedarse sin cobertura y/o batería. Esto obligaría a tener que temporalmente prescindir de su identidad social: la personalidad que se comunica y expresa en la red social a la cual se accede a través del teléfono móvil (Bragazzi y Del Puente, 2014; González-Cabrera, León-Mejía, Calvete y Pérez-Sancho, 2017; Han, Kim y Kim, 2017; King et al., 2013; Yildirim y Correia, 2015). También se relaciona con otros trastornos mentales, como trastorno de ansiedad generalizada, pánico, agorafobia, depresión, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés postraumático y anorexia (King, Guedes, Pedro Neto, Guimaraes y Nardi, 2017). Independientemente del desacuerdo sobre cómo etiquetar o conceptualizar el uso problemático de los smartphones (fobia vs. adicción), necesitamos comprender más este fenómeno y mejorar la intervención psicosocial para su prevención y tratamiento (Ruiz-Ruano, López-Salmerón y López-Puga, 2020).

Herramientas de valoración y grupos de riesgo

La brecha generacional tecnológica nos permite diferenciar entre quienes han experimentado este cambio comunicativo (y sus efectos perniciosos) en su vida adulta, con unas bases de la personalidad ya formadas, y quienes están creciendo y socializándose en una sociedad fuertemente digitalizada, lo cual les convierte en potenciales nativos digitales. Esto es de gran interés para estudiar la nomofobia porque todo parece indicar que los adolescentes y los jóvenes (en particular los jóvenes) tienen mayor riesgo (González-Cabrera et al., 2017; Securevoy, 2012). No obstante, para obtener conclusiones válidas sobre los grupos de riesgo, es básico tener indicadores fiables de un problema nomofóbico, y determinar si dichas puntuaciones realmente son sensibles al sexo y la edad de los sujetos.

La novedad del constructo ha hecho que no tuviéramos herramientas específicas para evaluar la nomofobia hasta que se publicó el Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) (Yildirim y Correia, 2015). Posteriormente, se han creado adaptaciones lingüísticas a español, italiano, persa, o chino (Adawi et al., 2018; Bragazzi et al., 2016; González-Cabrera et al., 2017; Lin, Griffiths y Pakpour, 2018; Ma y Liu, 2018), y seguramente hay otras versiones en curso. De todas maneras, pocos estudios hasta la fecha han identificado puntos de corte para determinar niveles problemáticos de nomofobia (González-Cabrera et al., 2017). Al ser un constructo relativamente nuevo, carecen datos tipificados sobre nomofobia. Por tanto, nuestros objetivos son: 1) obtener indicadores de validez y fiabilidad de la versión española del cuestionario de Nomofobia (NMP-Q), incluyendo el estudio confirmato-

rio de su estructura factorial; 2) analizar su invarianza entre chicos y chicas y entre adolescentes y jóvenes, y 3) obtener puntos de corte específicos para sexo y edad.

Formulamos las hipótesis siguientes: (a) La nomofobia sería más elevada en mujeres que hombres; (b) Respecto a la edad, las puntuaciones serían más altas entre grupos más jóvenes, con el rango de mayor preocupación entre las edades de 14-18 años; (c) El análisis factorial confirmatorio (AFC) ratificaría el modelo de cuatro dimensiones reportado por otros autores (Lin et al., 2018) y el modelo original de Yildirim and Correia (2015).

Material y métodos

Participantes

Realizamos un estudio instrumental (Montero y León, 2007) entre noviembre y diciembre del año 2017 en España con el propósito de confirmar la estructura factorial de

una herramienta ya adaptada al español y estudiar sus propiedades psicométricas a fondo. La muestra inicial estuvo compuesta de 5380 participantes de toda España, pero la muestra final se quedó en 5012 personas tras eliminar cuestionarios incompletos (uno o más ítems sin contestar o con errores) y cuestionarios completados en menos de 4 minutos. El muestreo fue incidental y no probabilístico, pero la muestra incluyó participantes de las 17 regiones de España, incluyendo Ceuta y Melilla (Tabla 1).

De los participantes, 2902 (57,9%) eran mujeres y 2110 (42,1%) eran hombres, con edades entre 12-24 años (media = 18,04, SD = 3,3). Respecto de la edad de los participantes, hubo 252 (5%) participantes con edades entre 12-13 años, 1171 (23,4%) con edades entre 14-15 años, 1155 (23%) con edades entre 16-17 años, 727 (14,5%) con edades entre 18-19 años, 703 (14%) con edades entre 20-21 años, y 1004 (20%) con edades entre 21-24 años.

Tabla 1. Distribución de participantes por región/ciudad ($n = 5012$).

Región/ciudad	Frecuencia (%)	Región/ciudad	Frecuencia (%)	Región/ciudad	Frecuencia (%)
Andalucía	785 (15,7%)	Castilla la Mancha	186 (3,7%)	Madrid	1425 (28,4%)
Aragón	117 (2,3%)	Castilla y León	360 (7,2%)	Región de Murcia	128 (2,6%)
Principado de Asturias	112 (2,2%)	Cataluña	541 (10,8%)	Comunidad Foral de Navarra	51 (1%)
Islas Baleares	80 (1,6%)	Extremadura	100 (2%)	País Vasco	224 (4,5%)
Islas Canarias	182 (3,6%)	Galicia	201 (4%)	Comunidad Valenciana	259 (7,2%)
Cantabria	80 (1,6%)	La Rioja	59 (1,2%)	Ceuta y Melilla	Ceuta 6 (0,1%) Melilla 16 (0,3%)

Nota. España está compuesta por 17 regiones y dos ciudades con un régimen especial (Ceuta y Melilla).

Instrumento de evaluación

Inicialmente, se les preguntó a los participantes sobre su sexo (hombre/mujer), edad (a fecha de la valoración), y región o ciudad de residencia. Después, completaron la versión española del cuestionario de Nomofobia (NMP-Q) adaptado por González-Cabrera et al. (2017), que también hicieron un análisis factorial exploratorio (valor α de ,95). Dicha herramienta evalúa cuatro dimensiones: 1) No ser capaz de acceder a la información (4 ítems): la molestia de perder el acceso inmediato a la información a través del smartphone y la posibilidad de buscar aquello que se desea en el momento. 2) Renunciar a la comodidad (5 ítems): sentimientos inherentes a la comodidad y tranquilidad psicológica que otorga tener control sobre el smartphone, especialmente en relación a la batería, cobertura y saldo. 3) No poder comunicarse (6 ítems): sentimientos sobre la pérdida de una comunicación inmediata y no poder usar los servicios disponibles para tal fin. 4) La pérdida de conexión (5 ítems): emociones vinculadas a la pérdida de ubicuidad tras perder la conectividad. Está relacionado

con la desconexión de la propia identidad en línea, sobre todo con sus redes sociales. El formato de respuesta usa una escala Likert de siete puntos, desde 1 (*totalmente en desacuerdo*) a 7 (*totalmente de acuerdo*). No había ítems inversos, y el rango de puntuaciones varía entre 20 y 140 puntos. Por tanto, cuanto mayor la puntuación, mayor la nomofobia.

Procedimiento

La solicitud se tramitaba mediante la plataforma de encuestas en línea SurveyMonkey®, donde creamos un cuestionario específicamente para este estudio. Se incluyó en una red social española muy popular, cuya esfera de influencia abarca el territorio nacional íntegro. El estudio se realizó tras la aprobación de la entidad propietaria de la red social. Según los principios éticos de la Asociación Americana de Psicología (APA) para la investigación (APA, 2017), los participantes fueron informados en la primera página del formulario en línea del fin del estudio, incluyendo el avance de conocimiento sobre la prevalencia de la nomofobia en España, la duración estimada, y el contenido del cuestionario.

Se les informó a los participantes sobre su derecho a dejar de participar y salirse del cuestionario en cualquier momento sin consecuencia alguna, y acerca de la confidencialidad de la información, garantizada al ser un estudio anónimo. Por último, se les informó de la persona de contacto por si tenían preguntas sobre el estudio. Tras leer dicha información, y si estaban de acuerdo en participar, indicaban su conformidad y se les dirigía a la encuesta. Este estudio fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación de la UNIR (PI 009/2019). No hubo criterios de exclusión aparte de tener y usar un smartphone con conexión a Internet.

Análisis estadístico

Primero calculamos las estadísticas descriptivas de las puntuaciones del NMP-Q por sexo y edad (recodificados en tres grupos: 12-15, 16-20, y 21-24 años). Fijamos estos grupos para mantener la coherencia con las etapas psicoevolutivas inherentes a la adolescencia temprana (12-15), media y tardía (16-20) y juventud temprana (21-24) (Salmera-Aro, 2011). Las variables cuantitativas se expresaron como media (M) y desviación estándar (SD). Analizamos la diferencia media entre las variables cualitativas de dos categorías mediante la distribución *t* de Student para muestras independientes. En el caso de más de dos categorías, comparamos los resultados mediante el ANOVA. Examinamos comparaciones *post hoc* por pares mediante la prueba Bonferroni.

También usamos la *d* de Cohen para calcular el tamaño de efecto. Respecto de la validez interna, analizamos las propiedades psicométricas de cada ítem, indicando la media aritmética, la desviación estándar, la correlación ítem-total, la asimetría estadística y la curtosis (Tabla 2). Analizamos la estructura del NMP-Q mediante AFC. Usamos el método de estimación de máxima verosimilitud (ML), que requiere calcular la matriz de la covarianza asintótica de las varianzas y covarianzas de la muestra e incluye el índice χ^2 (S-B χ^2) robusto de Satorra-Bentler.

El modelo de nuestra hipótesis consistía en una estructura de cuatro factores correlacionados: No ser capaz de acceder a la información (4 ítems); Renunciar a la comodidad (5 ítems); No poder comunicarse (6 ítems); y Pérdida de conexión (5 ítems). Dicho modelo se comparó con varios modelos alternativos: (1) un modelo unidimensional, en el cual todos los ítems podían explicarse por un único factor; (2) un modelo de cuatro factores no correlacionados, donde las covarianzas entre los cuatro factores de la nomofobia estaban establecidas en 0; y (3) un modelo jerárquico con un factor de segundo orden para explicar los cuatro factores de la nomofobia. En todos los modelos, los ítems estaban limitados a contribuir a un solo factor. Según las recomendaciones de Hu y Bentler (1999), la bondad de ajuste se valoró mediante un índice de ajuste comparativo (CFI; valores iguales o mayores a 0,95 indican que el modelo tiene un ajuste adecuado), el error medio cuadrático de aproxi-

mación (RMSEA; valores iguales o menores a 0,06 indican un ajuste excelente, y valores de hasta 0,08 indican un ajuste moderado), y la residual estandarizado de la raíz cuadrada (SRMR; valores iguales o menores a 0,08 indican un ajuste adecuado). Para comparar los modelos, usamos el test de diferencias de chi cuadrado corregido (Crawford y Henry, 2003). Para determinar la consistencia interna del instrumento, estimamos el coeficiente alfa de Cronbach (Cronbach, 1951), el coeficiente alfa Ordinal (Elosua y Zumbo, 2008), el Omega (McDonald, 1999), la cota inferior máxima (GLB) (Woodhouse y Jackson, 1977) y la cota inferior máxima-algebraica (GLBa) (Molter y Revelle, 2015).

Para valorar si el NMP-Q puede usarse tanto con hombres como mujeres, y de edades diferentes, evaluamos la invarianza del modelo estructural entre diferentes grupos por sexo y edad (menores y mayores de 17 años). Primero, estimamos el modelo por separado en hombres, mujeres y participantes con edades entre 12-17 años, y participantes con edades entre 18-24 años. Segundo, estimamos la invarianza configural. Esto implica que las relaciones entre cada indicador y su constructo tienen el mismo patrón de factores de carga fijos y libres para cada grupo. Tercero, comparamos este modelo con otro modelo más restrictivo (invarianza factorial débil), en el cual las cargas factoriales de primer orden de los constructos se especificaron como iguales para ambos grupos. Cuarto, examinamos si los interceptos entre los grupos eran invariables (invarianza factorial fuerte). Con este fin, incluimos los interceptos en el modelo anterior. Por último, valoramos si las cargas factoriales de segundo orden eran equivalentes entre los grupos. Porque el chi-cuadrado es altamente sensible a muestras grandes y condiciones anormales, se supone que el modelo es invariable si el ΔCFI no supera 0,01 (Cheung y Rensvold, 2002).

Para clasificar los puntos de corte, usamos los percentiles 15, 80, y 95, correspondientes a: sin nomofobia, riesgo de nomofobia, y nomofóbico. Dicha clasificación se basa en otros campos de investigación, como juego patológico o uso problemático de teléfonos móvil, pero adaptado a la singularidad del problema nomofóbico presentado aquí (González-Cabrera et al., 2017; López-Fernández, Freixa-Blanxart y Honrubia-Serrano, 2013). Estos puntos de corte se analizarán según las variables sexo y edad, distribuidos en 3 grupos de edad: 12-15, 16-20, y 21-24 años.

Usamos el software IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 23.0 (IBM Corp.), LISREL 9.2 (Jöreskog y Sörbom, 2013), R version 3.5.0 (R Core Team, 2013) y psych package (Revelle, 2018) para el análisis estadístico. La representación gráfica se hizo con yEd-Graph Editor©.

Resultados

Diferencias por sexo y edad

Hubo diferencias significativas por sexo en las puntuaciones totales del NMP-Q (hombres: $M = 52,37$ y $SD = 19,62$;

mujeres: $M = 59,66$ y $SD = 22,54$; $t = -11,931$, $p < ,001$, $d = ,34$). Estas diferencias por sexo se dieron en todas las dimensiones del cuestionario: 1) No ser capaz de acceder a la información (hombres: $M = 12,81$ y $SD = 4,86$; mujeres: $M = 13,77$ y $SD = 5,09$; $t = -6,720$, $p < ,001$, $d = ,20$); 2) Renunciar a la comodidad (hombres: $M = 11,54$ y $SD = 5,46$; mujeres: $M = 12,72$ y $SD = 6,26$; $t = -6,943$, $p < ,001$, $d = ,20$); 3) No poder comunicarse (hombres: $M = 14,68$ y $SD = 6,95$; mujeres: $M = 17,75$ y $SD = 7,96$; $t = -14,238$, $p < ,001$, $d = ,41$) y 4) Pérdida de conexión (hombres: $M = 13,34$ y $SD = 5,44$; mujeres: $M = 15,42$ y $SD = 6,09$; $t = -12,452$, $p < ,001$; $d = ,36$).

En cuanto a edad, el grupo de 12-15 años tuvo una media y desviación estándar de 57,76 y 22,50, respectivamente. El grupo de 16-20 años obtuvo $M = 55,14$ y $SD = 20,47$; y el grupo de 21-24 años obtuvo $M = 53,54$ y $SD = 20,80$. Hubo diferencias significativas entre los tres grupos de edad en la puntuación total, $F_{(5,5006)} = 10,521$, $p < ,001$, $\eta^2 = 0,01$. Las diferencias entre los grupos de edad de 16-20 y 12-15 años fueron estadísticamente significativas ($p < ,001$). Las puntuaciones también fueron más elevadas y estadísticamente significativas para los grupos de 21-24 y 12-15 años ($p < ,001$). La correlación entre edad y puntuación total en el NMP-Q fue negativa y estadísticamente significativa ($r = -,091$, $p < ,001$).

Evidencia de validez de las puntuaciones en el NMP-Q

La Tabla 2 muestra varios indicadores psicométricos para cada ítem del NMP-Q, en concreto, media, desviación estándar, asimetría estadística, curtosis, y correlaciones ítem-total. La puntuación media más baja (1,85) se encontró en el ítem 15 (dimensión “No poder comunicarse”), que se centra en la ansiedad ante la ruptura de la conexión constante con familia y amigos. Por lo contrario, los ítems con las puntuaciones más altas se encontraron en la dimensión “No ser capaz de acceder a la información,” en el ítem 2, que pregunta el grado de irritación que tendría la persona si no pudiese buscar información en el smartphone siempre que quisiera (3,67), ítem 4, que pregunta el grado de irritación si fuese imposible usar el smartphone siempre que quisiera (3,59), e ítem 1, qué pregunta cómo de incómodo estaría si no tuviese acceso constante a información a través del smartphone (3,43). La asimetría estadística y la curtosis mostraron que, en general, la curva era simétricamente negativa y la distribución leptocúrtica. El ítem 15 fue el más anómalo. Los índices de discriminación de todos los ítems fueron aceptables y superaron el valor crítico de ,30, con una variación entre ,48 y ,76.

Tabla 2. Media, desviación estándar, correlación ítem-total, curtosis y asimetría para los 20 ítems del NMP-Q ($n = 5012$).

Ítem	M	SD	I-T	Kurt	Skew
1. Me sentiría incómodo sin acceso constante a la información a través de mi smartphone.	3,43	1,5	,68	-,406	,111
2. Me sentiría irritado si no pudiese buscar información en mi smartphone cuando quisiera.	3,67	1,48	,63	-,370	-,008
3. Estaría nervioso si no pudiese obtener noticias (p. ej., eventos, el tiempo, etc.) en mi smartphone.	2,53	1,45	,58	-,011	,737
4. Estaría irritado si no pudiese usar mi smartphone y sus capacidades cuando quisiera.	3,59	1,52	,66	-,421	,088
5. Me asustaría quedarme sin batería en mi smartphone.	2,83	1,64	,62	-,501	,573
6. Entraría en pánico si me quedase sin saldo o sobrepasase mi límite mensual de datos.	2,17	1,39	,59	,843	1,152
7. Si me quedase sin señal de cobertura de datos o no pudiera conectarme al wifi, comprobaría constantemente si tengo señal o pudiera encontrar una red de wifi.	3,03	1,63	,65	-,517	,476
8. Si no pudiese usar mi smartphone, tendría miedo a quedarme tirado en algún lugar.	3,20	1,74	,48	-,825	,307
9. Si estuviese un rato sin poder comprobar mi smartphone, tendría deseos de poder mirarlo.	2,98	1,61	,69	-,547	,441
10. Sentiría ansiedad si no pudiese comunicarme instantáneamente con mi familia y amigos.	2,85	1,59	,74	-,343	,324
11. Estaría preocupado porque mi familia y amigos no podrían contactar conmigo.	3,20	1,62	,64	-,618	,324
12. Estaría nervioso porque no podría recibir mensajes de texto y llamadas.	2,64	1,54	,76	-,039	,754
13. Sentiría ansiedad porque no podría mantener el contacto con mi familia y amigos.	2,92	1,54	,75	-,403	,494
14. Estaría nervioso porque no podría saber si alguien había intentado contactar conmigo.	2,52	1,44	,74	,215	,824
15. Sentiría ansiedad porque se hubiese roto mi contacto continuo con mi familia y amigos.	1,85	1,26	,69	2,918	1,707
16. Estaría nervioso porque estaría desconectado de mi identidad en línea.	2,72	1,53	,73	-,196	,653
17. Estaría incómodo porque no podría estar al día con las redes sociales y redes en línea.	2,43	1,25	,66	,139	,894
18. Sentiría torpeza porque no podría comprobar mis notificaciones de actualizaciones de mis contactos y redes en línea.	2,18	1,44	,72	,927	1,212
19. Sentiría ansiedad porque no podría comprobar mi correo electrónico.	2,19	1,40	,60	,816	1,153
20. Me sentiría raro porque no sabría qué hacer.	2,5	1,54	,63	-,103	,818

Nota. Esta tabla muestra los 20 ítems del NMP-Q junto con su media (M), desviación estándar (SD), correlaciones ítem-total (IT), curtosis (Kurt) y asimetría (Skew). Los veinte ítems corresponden a cuatro dimensiones: No ser capaz de acceder a la información (4 ítems, 1-4); Renunciar a la comodidad (5 ítems, 5-9); No poder comunicarse (6 ítems, 10-15) y la Pérdida de conexión (5 ítems, 16-20).

Tabla 3 presenta los índices de ajuste para todos los modelos. Como se puede ver, el modelo de nuestra hipótesis con cuatro factores correlacionados obtuvo buenos índices de ajuste. Creamos un modelo de segundo orden, también con índices adecuados.

Los modelos 2 y 3 aumentaron el chi cuadrado de forma significativa y presentaron peores índices de ajuste. No obstante, el modelo 4, aunque aumentó el chi cuadrado significativamente, presentó índices de ajuste muy similares. Este modelo jerárquico presenta la ventaja de estimar

Tabla 3. Índices de ajuste para los modelos ($n = 5012$).

Modelo	S-B χ^2	RMSEA	CI	CFI	NNFI	SRMR	Comparación con el modelo de nuestra hipótesis
Cuatro factores correlacionados (modelo de nuestra hipótesis)	S-B $\chi^2(163) = 4356$	0,072	(90% CI [0,070, 0,073])	0,980	0,977	0,062	
Modelo 2. Cuatro factores no correlacionados	S-B $\chi^2(169) = 14144$	0,128	(90% CI [0,127, 0,130])	0,935	0,926	0,379	$\Delta S-B\chi^2(6, n = 5012) = 9788, p < 0,001$
Modelo 3. Un factor	S-B $\chi^2(169) = 13452$	0,125	(90% CI [0,123, 0,127])	0,938	0,930	0,071	$\Delta S-B\chi^2(6, n = 5012) = 7574, p < 0,001$
Modelo 4. Modelo jerárquico (cuatro factores de primer orden explicados por un factor de segundo orden)	S-B $\chi^2(165) = 4387$	0,72	(90% CI [0,070, 0,073])	0,980	0,977	0,063	$\Delta S-B\chi^2(2, n = 5012) = 29, p < 0,001$

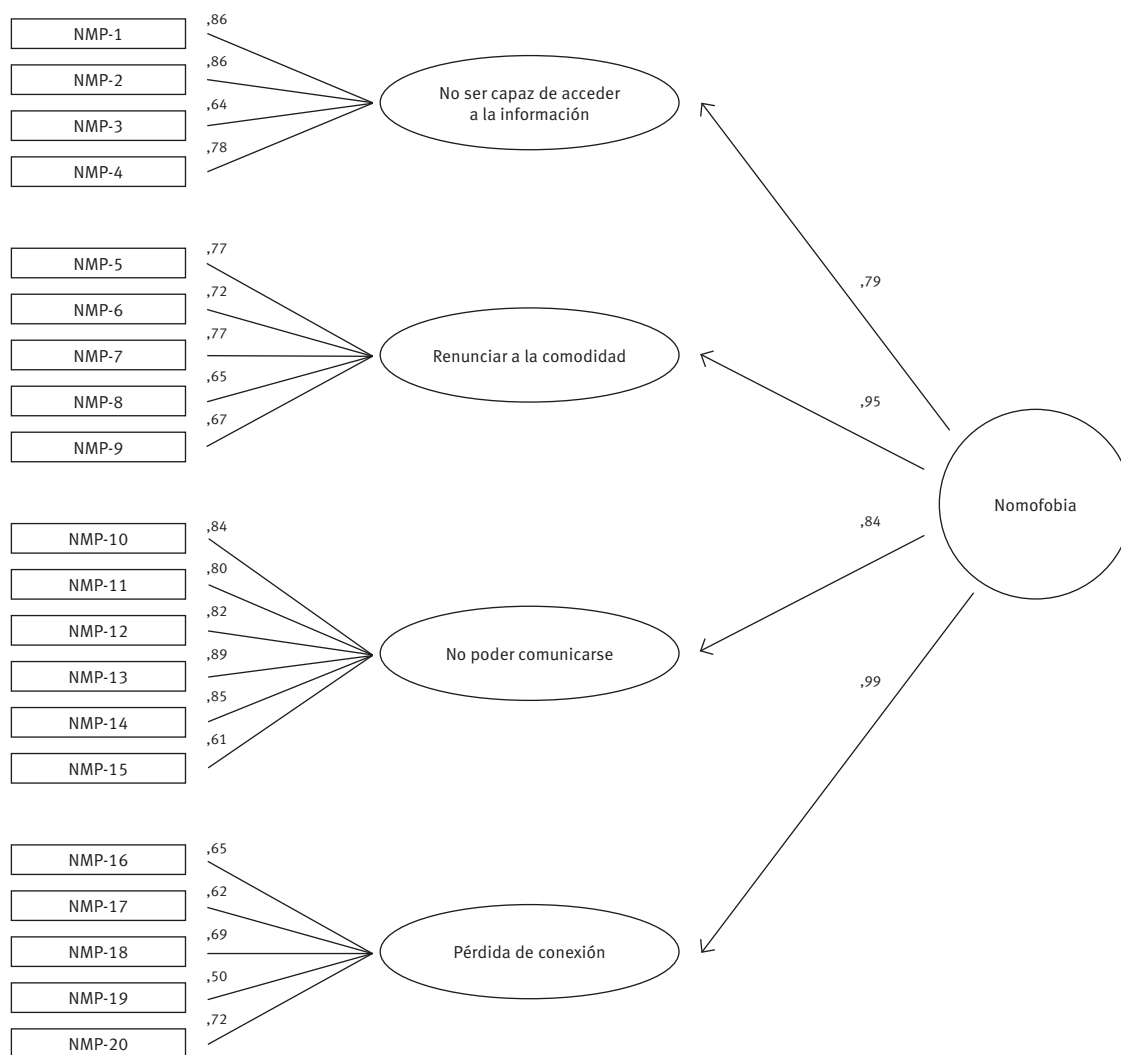


Figura 1. Modelo jerárquico (cuatro factores de primer orden explicados por un factor de segundo orden) para el NMP-Q.

Tabla 4. Alfa de Cronbach (α), coeficientes alfa ordinal y Omega (ω) para las cuatro dimensiones e intervalo de confianza (IC), la cota inferior máxima (GLB) y la cota inferior máxima-algebraica (GLBa) del NMP-Q.

Dimensiones	A (IC)	Ordinal (IC)	ω (IC)	GLB	GLBa	Número de ítems
No poder comunicarse	0,91 [0,91, 0,92]	0,93 [0,93, 0,94]	0,92 [0,92, 0,93]	0,94	0,94	6
Pérdida de conexión	0,85 [0,84, 0,86]	0,88 [0,87, 0,88]	0,85 [0,84, 0,86]	0,86	0,86	5
No ser capaz de acceder a la información	0,86 [0,85, 0,87]	0,88 [0,87, 0,89]	0,86 [0,86, 0,87]	0,87	0,87	4
Renunciar a la comodidad	0,77 [0,76, 0,78]	0,81 [0,80, 0,81]	0,78 [0,76, 0,79]	0,82	0,81	5

Tabla 5. Análisis de invarianza entre sexo y edad (con comparaciones estrictas usando S-B χ^2).

Modelo	S-B χ^2	df	RMSEA	RMSEA 90% IC	SRMR	NNFI	CFI	Modelos comparados	Δ CFI
Sexo									
1 Hombres	2320	165	0,067	[0,065, 0,070]	0,062	0,977	0,980		
2 Mujeres	2213	165	0,077	[0,074, 0,079]	0,066	0,977	0,980		
3 Invarianza configural	4536	330	0,071	[0,070, 0,073]	0,062	0,977	0,980		
4 Invarianza de las cargas factoriales de 1 ^{er} orden	4603	346	0,070	[0,068, 0,072]	0,060	0,977	0,979	3-4	0,001
5 Invarianza fuerte	4664	362	0,069	[0,067, 0,071]	0,060	0,978	0,979	4-5	0,000
6 Invarianza de las cargas factoriales de 2 ^o orden	4710	366	0,069	[0,067, 0,071]	0,073	0,978	0,979	5-6	0,000
Edad									
7 ≤ 17 años	2418	165	0,073	[0,070, 0,075]	0,066	0,977	0,980		
8 ≥ 18 años	3444	165	0,070	[0,068, 0,073]	0,061	0,977	0,980		
9 Invarianza configural	4562	330	0,072	[0,070, 0,072]	0,061	0,977	0,980		
10 Invarianza de las cargas factoriales de 1 ^{er} orden	4671	346	0,071	[0,069, 0,072]	0,071	0,977	0,979	9-10	0,001
11 Invarianza fuerte	4733	362	0,069	[0,068, 0,071]	0,071	0,978	0,979	10-11	0,000
12 Invarianza de las cargas factoriales de 2 ^o orden	4761	366	0,069	[0,068, 0,071]	0,080	0,978	0,979	11-12	0,000

Nota. S-B χ^2 = Satorra-Bentler χ^2 ; df = grados de libertad; RMSEA = aproximación de la raíz cuadrada media del error; IC = intervalo de confianza; SRMR = residuos estandarizados de la raíz cuadrada; CFI: índice de ajuste comparativo; NNFI = índice de ajuste no normalizado; Δ CFI = diferencias en el índice de ajuste comparativo.

una puntuación total para el NMP-Q, junto con las puntuaciones parciales de las subescalas. Las cargas factoriales de los factores de primer orden sobre los factores de segundo orden fueron ,84, ,99, ,79, y ,95, respectivamente para No poder comunicarse, Pérdida de conexión, No ser capaz de acceder a la información y Renunciar a la comodidad.

Figura 1 presenta el modelo jerárquico (cuatro factores de primer orden explicados por un factor de segundo orden) cuyas cargas factoriales superaron ,50 en todos los casos. Tabla 4 muestra el alfa de Cronbach, alfa Ordinal y coeficiente Omega con sus índices de ajuste. Como se muestra, todos los valores de cada dimensión fueron adecuados, variando desde ,78 hasta ,92 (Omega ω).

Midiendo invarianza entre sexo y edad

Hicimos los cálculos del modelo jerárquico por submuestras separadas por sexo y edad. Los índices de ajuste fueron adecuados para cada submuestra. Las pruebas de invarianza indicaron que tanto las cargas factoriales como los interceptos se podían suponer invariables porque el cambio en el índice de ajuste comparativo (CFI) fue menor de ,01 en todos los casos.

Puntos de corte de la versión española del NMP-Q en función de sexo y edad

La puntuación media y la desviación estándar para el NMP-Q fue 55,44 y 21,21, respectivamente, entre un rango de 20-140. Los percentiles 15, 80, y 95 corresponden a sin nomofobia, riesgo de nomofobia, y nomofóbico, respectivamente. Según estos criterios, los puntos de corte son 34, 72 y 94 para las categorías de clasificación mencionadas anteriormente. La distribución para hombres es 32, 68, y 87, y para mujeres es 36, 78, y 100. Tabla 6 presenta las diferentes puntuaciones para los percentiles en función del sexo para los grupos de edad entre 12-15, 16-20, y 21-24 años.

Discusión

Este estudio es una contribución hacia el conocimiento y la identificación de la nomofobia, un problema nuevo que aún no ha sido examinado en profundidad, debido a su falta de reconocimiento en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-5ª edición DSM-5* (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013) y a la diversidad de enfoques teóricos hacia este constructo reciente. Respecto del

Tabla 6. Puntuaciones para los percentiles del NMP-Q en función de sexo y edad ($n = 5012$).

Percentiles	Puntuaciones					
	Hombres			Mujeres		
	12-15 n = 809	16-20 n = 1276	21-24 n = 817	12-15 n = 614	16-20 n = 929	21-24 n = 567
1	20	20	20	21	21	21
5	25	25	23	29	27	25
10	31	30	27	34	32	29
15	34	33	30	38	37	32
20	36	36	32	41	40	37
25	39	39	36	44	43	41
30	41	41	39	47	46	44
35	43	43	41	50	49	47
40	45	45	44	53	53	50
45	48	48	47	57	55	53
50	51	50	49	60	57	57
55	54	53	52	65	59	60
60	58	55	55	67	62	63
65	61	58	58	70	66	64
70	65	61	61	73	69	68
75	68	64	63	77	73	72
80	71	67	66	82	77	75
85	75	71	71	87	82	80
90	82	76	76	94	88	85
95	92	84	86	107	101	95
99	121	110	103	129	126	124
M	54,27	52,11	50,90	62,37	59,29	57,33
SD	20,88	18,68	16,68	23,71	22,04	21,77

Nota. Gris indica los percentiles 15 (sin nomofobia), 80 (riesgo de nomofobia), y 95 (nomofóbico).

primer objetivo de este estudio, i.e., valorar la estructura y la fiabilidad de la versión española del Cuestionario de Nomofobia (NMP-Q), confirmamos el modelo de cuatro factores correlacionados de nuestra hipótesis (Tabla 3). Aportamos evidencia de la existencia de un factor de segundo orden más amplio que podría explicar las asociaciones entre las cuatro dimensiones de la nomofobia. Estos datos son consistentes con los de otras adaptaciones, tales como la de Lin et al. (2018), y constituyen una validación de trabajos exploratorios anteriores (González-Cabrera et al., 2017; Yildirim y Correia, 2015). Además, ofrecemos un modelo jerárquico con cuatro factores de primer orden y un factor general de segundo orden, permitiéndonos dar una puntuación total y tres puntos de corte. Así es posible no solo determinar la existencia de un problema nomofóbico, sino además su severidad.

Hay pocos estudios en la actualidad sobre la prevalencia de la nomofobia, y menos con una muestra grande y representativa de todas las regiones de un país. Hasta la fecha, ningún estudio ha establecido puntos de corte claros para identificar los niveles de un problema nomofóbico. El único estudio que sugirió puntos de corte fue el de González-Cabrera et al. (2017), con los percentiles 15, 80, y 95 según sexo y edad de los participantes. No obstante, la muestra de ese estudio tuvo limitaciones serias debido a su tamaño pequeño y escasa representatividad. Además,

los puntos de corte fueron conceptualizados como usuario ocasional (P15), usuario de riesgo (P80), y usuario problemático (P95). En este manuscrito, adaptamos estas categorías provenientes de la literatura sobre el trastorno de juego a la singularidad del constructo de nomofobia, indicando ausencia de nomofobia (P15), riesgo de desarrollar nomofobia (P80), y la existencia de un problema nomofóbico (P95). Además, nuestro estudio contó con una muestra española de gran tamaño, general (no solo estudiantes), y con representación de todas las regiones del país (Tabla 1), mientras que el estudio mencionado anteriormente de González-Cabrera et al. (2017) usó muestras estudiantiles más pequeñas. Los nuevos puntos de corte sugeridos aquí son, en general, más bajos que los de González-Cabrera et al. (2017), pero mantienen la misma tendencia del estudio exploratorio, dado que las mujeres (de cualquier edad) presentaban niveles más elevados de nomofobia y, entre ellas, las de los grupos entre 14-15 y 16-17 años tuvieron las puntuaciones más altas.

En cuanto a la hipótesis de que existirían diferencias por sexo y edad para nomofobia (Arpaci, Baloglu, Kozan y Kesici, 2017; Dasgupta et al., 2017; Gezgin y Çakır, 2016; Gezgin, Şumuer, Arslan y Yildirim, 2017; González-Cabrera et al., 2017; King et al., 2017; Prasad et al., 2017), este estudio confirmó que las mujeres obtuvieron puntuaciones más altas en el NMP-Q (y en las cuatro dimensiones) que los hombres. No obstante, otros estudios no han hallado estas diferencias (Lin et al., 2018) o indicaron que no eran significativas (Farooqui, Pore y Gothankar, 2017; Madhusudan, Sudarshan, Sanjay, Gopi y Fernandes, 2017; Müge y Gezgin, 2016; Uysal, Özen y Madenoğlu, 2016). Algunos estudios han encontrado que los hombres tienen mayores niveles de nomofobia y dependencia del teléfono móvil (Dongre et al., 2017; Nawaz, Sultana, Amjad y Shaheen, 2017). Estas diferencias pueden deberse a creencias culturales o religiosas que pueden tener un valor explicativo mayor que la variable sexo por sí misma, como han sugerido otros estudios sobre el uso problemático del Internet y el teléfono móvil (Baron y Campbell, 2011; Yudes-Gómez, Baridon-Chauvie y González-Cabrera, 2018). Además, los datos de nuestro estudio apoyan la hipótesis que las puntuaciones en nomofobia disminuirán con la edad, en concreto después de los 18 años. Esto es convergente con el trabajo Gezgin et al. (2017), quienes sostienen que cuando la edad aumenta los niveles de nomofobia decrecen, pero entra en contradicción con Dasgupta et al. (2017) al señalar que una edad por debajo de 21 años es un predictor de nomofobia. De manera similar, también se ha informado sobre diferencias de edad entre menores y mayores de 20 años (Adawi et al., 2018; Yildirim, Sumuer, Adnan y Yildirim, 2015). Por último, otros estudios han ofrecido distintos rangos de edad para grupos de riesgo, con los grupos más problemáticos entre los 18-29 años (King et al., 2017) y 22-24 años (Sharma, Sharma, Sharma y Wavare, 2015).

Este estudio no está exento de limitaciones metodológicas. Primero, el NMP-Q es un cuestionario autoinformado, por lo que puede haber sesgos de respuesta y deseabilidad. Por ello, algunos participantes pueden haber mentido en algunas de sus respuestas, infrareportando la severidad o la frecuencia de sus síntomas nomofóbicos para minimizar sus problemas. Aunque sea menos probable, también pueden haber exagerado sus respuestas para que parezcan peores sus problemas con el móvil. A pesar del hecho que, debido a las características de este estudio, no usamos mecanismo alguno para detectar la falsedad, todos los participantes obtuvieron una puntuación en el indicador global de nomofobia. Por tanto, es razonable suponer que respondieron al cuestionario online lectores que tenían interés por el tema y por conocer su puntuación. Pensamos que esta motivación, que es poco frecuente en los estudios, sirvió para reducir los problemas asociados a los autoinformes mencionados anteriormente. Además, el poco tiempo necesario para completar el cuestionario de 20 ítems (una media de 7 minutos), junto con el hecho que no había ítems inversos, puede haber reducido problemas relacionados con la falta de atención o el aburrimiento. También eliminamos los cuestionarios completados en menos de 4 minutos. Este estudio podría mejorarse en el futuro usando medidas complementarias al autoinforme.

Segundo, el muestreo no fue aleatorio, aunque el tamaño muestral garantiza que los participantes procedan de todas las regiones y ciudades españolas, y hubo una diversidad sociodemográfica elevada. Aún más importante, estos datos solo pueden extrapolarse con precaución y deben interpretarse como un acercamiento inicial con una muestra grande y un primer intento de ofrecer criterios normativos para interpretar las puntuaciones en el NMP-Q en España. Recomendamos que se repliquen los resultados usando los puntos de corte establecidos aquí para sexo y edad en muestras aleatorias. También proponemos que se hagan estudios comparativos interculturales entre países hispanohablantes. Además, consideramos que esta herramienta debe usarse para fines clínicos junto con una entrevista clínica o con cualquier otra valoración clínica complementaria, pero no como medida exclusiva. No evaluamos otros problemas relacionados con la nomofobia, como tiempo empleado online y/o en el teléfono móvil, FoMO (del inglés «fear of missing out», temor a perderse algo), etc., lo que impidió que hiciéramos otros análisis estadísticos para evaluar la fiabilidad diagnóstica del NMP-Q. Esto no fue posible debido a circunstancias más allá de nuestro control sobre el diseño del estudio y los requisitos de los medios que colgaron el cuestionario en línea. Es más, este estudio tampoco examinó la relación entre la nomofobia y otros constructos para analizar la validez externa e interna del NMP-Q, aunque otros estudios lo han hecho, especialmente en la adaptación al castellano de González-Cabrera et al. (2017) y en otros estudios de validación (Adawi et al., 2018; Lin et al., 2018;

Yildirim y Correia, 2015). Por último, no examinamos variables sociodemográficas como etnia, nivel de estudios, nivel socioeconómico, tiempo empleado en el uso del smartphone, etc., que valdría la pena estudiar en un futuro.

En conclusión, este estudio confirma la estructura factorial de la versión española del NMP-Q de González-Cabrera et al. (2017) y el modelo original de cuatro factores de Yıldirim y Correia (2015). Además, también mostramos que un factor de segundo orden más amplio podría explicar las asociaciones entre las cuatro dimensiones de la nomofobia y ofrece la primera tipificación de puntuaciones en nomofobia (NMP-Q) por sexo y edad (entre los 12-24 años). Este trabajo puede ser útil para unidades de cuidados pediátricos y psicológicos, y para los encargados de orientación escolar en las escuelas. Toda la información anterior también es de interés para los padres, dado que la educación y supervisión parental puede jugar un papel muy importante en la prevención de problemas asociados a las tecnologías de la información y la comunicación.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, RTI2018-094212-B-I00: (CIBER-AACC); y por la Universidad Internacional de La Rioja, Proyecto “Ciberpsicología (Trienio 2017-20)”. Además, esta investigación fue apoyada por una beca del Gobierno Vasco (Ref. IT982-16).

Referencias

- Adawi, M., Bragazzi, N. L., Argumosa-Villar, L., Boada-Grau, J., Vigil-Colet, A., Yıldirim, C., del Puente, G. y Watad, A. (2018). Translation and validation of the Nomophobia Questionnaire in the Italian language: Exploratory factor analysis. *JMIR Mhealth and Uhealth*, 6, e24. doi:10.2196/mhealth.9186.
- American Psychological Association (2017). *Ethical Principles of Psychologists and Code of Conduct*. Recuperado de <https://www.apa.org/ethics/code/index>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-text revision* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing
- Arpaci, I., Baloglu, M., Kozan, I. Ö. H. y Kesici, S. (2017). Individual differences in the relationship between attachment and nomophobia among college students: The mediating role of mindfulness. *Journal of Medical Internet Research*, 19, e404. doi:10.2196/jmir.8847.
- Baron, N. S. y Campbell, E. M. (2011). Gender and mobile phones in cross-national context. *Language Sciences* 34, 13-27. doi:10.1016/j.langsci.2011.06.018
- Belk, R. (2016). Extended self and the digital world. *Current Opinion in Psychology*, 10, 50-54. doi:10.1016/j.copsyc.2015.11.003.

- Bragazzi, N. L. y Del Puente, G. (2014). A proposal for including nomophobia in the new DSM-V. *Psychology Research and Behavior Management*, 7, 155–160. doi:10.2147/PRBM.S41386.
- Bragazzi, N. L., Del Puente, G., Adavastro, G., Pompei, V., Siri, A., Rania, N., Correia, A. P. y Yildirim, C. (2016). Translation and validation of the Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) in Italian language: Insights from factor analysis. *European Psychiatry*, 33, S390. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.1110.
- Carter, M. y Grover, V. (2015). Me, my Self, and I(T): Conceptualizing information technology identity and its implications. *MIS Quarterly*, 4, 931-957. doi:10.25300/MISQ/2015/39.4.9.
- Cheung, G. W. y Rensvold, R. B. (2002). Evaluating goodness-of-fit indexes for testing measurement invariance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 9, 233–255. doi:10.1207/S15328007SEM0902_5.
- Crawford, J. R. y Henry, J. D. (2003). The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 111–131. doi:10.1348/014466503321903544.
- Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16, 297–334.
- Dasgupta, P., Bhattacharjee, S., Dasgupta, S., Roy, J., Mukherjee, A. y Biswas, R. (2017). Nomophobic behaviors among smartphone using medical and engineering students in two colleges of West Bengal. *Indian Journal of Public Health*, 61, 199. doi:10.4103/ijph.IJPH_81_16.
- Davis, K. (2013). Young people's digital lives: The impact of interpersonal relationships and digital media use on adolescents' sense of identity. *Computers in Human Behavior*, 29, 2281–2293. doi:10.1016/j.chb.2013.05.022.
- Ditrendia. (2017). *Mobile report in Spain and worldwide 2017*. Recuperado de https://www.amic.media/media/files/file_352_1289.pdf.
- Dongre, A. S., Inamdar, I. F. y Gattani, P. L. (2017). Nomophobia: A study to evaluate mobile phone dependence and impact of cell phone on health. *National Journal of Community Medicine*, 8, 688–693. doi:10.4103/0970-0218.66878.
- Elosua, P. y Zumbo, B. (2008). Coeficientes de fiabilidad para escalas de respuesta categórica ordenada. *Psicothema*, 20, 896-901.
- Farooqui, I. A., Pore, P. y Gothankar, J. (2017). Nomophobia: An emerging issue in medical institutions? *Journal of Mental Health*, 27, 438-441. doi:10.1080/09638237.2017.1417564.
- Garmendia-Larrañaga, M., Jiménez-Iglesias, E., Casado, M. y Mascheroni, G. (2016). *Net children go mobile: Riesgos y oportunidades en internet y uso de dispositivos móviles entre menores españoles (2010-2015)*. Bilbao, España: Universidad del País Vasco.
- Gezgin, D. M. y Çakır, Ö. (2016). Analysis of nomophobic behaviors of adolescents regarding various factors. *Journal of Human Sciences*, 13, 2504–2519. doi:10.14687/jhs.v13i2.3797.
- Gezgin, D. M., Şumuer, E., Arslan, O. y Yildirim, S. (2017). Nomophobia prevalence among pre-service teachers: A case of Trakya University. *Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 7, 86–95. doi:10.17860/mersinefd.359458.
- González-Cabrera, J., Balea, A., Vallina, M., Moya, A. y Laviana, O. (2017). *Informe ejecutivo del Proyecto CIBERASTUR*. Oviedo, Asturias: Consejería de Educación y Cultura, Principado de Asturias. Recuperado de <https://goo.gl/wLxQ6i>.
- González-Cabrera, J., León-Mejía, A., Calvete, E. y Pérez-Sancho, C. (2017). Adaptation to Spanish of the Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) in a sample of adolescents. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 45, 137-44.
- Google/TNS, C. B. S. (2017). *Consumer Barometer Study 2017: The year of the mobile majority*. Mountain View, USA. Recuperado de <https://goo.gl/xJVNYF>.
- Han, S., Kim, K. J. y Kim, J. H. (2017). Understanding nomophobia: Structural equation modeling and semantic network analysis of smartphone separation anxiety. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 20, 419-427. doi:10.1089/cyber.2017.0113.
- Hu, L. y Bentler, P. M. (1999). Cut off criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6, 1-55. doi:10.1080/10705519909540118.
- IBM Corp. (2015). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corporation.
- James, W. (1890). *The principles of psychology, Vol I*. New York, NY: Henry Holt and Co.
- Jöreskog, K. G. y Sörbom, D. (2013). *LISREL 9.2 [computer software]*. Lincolnwood, IL: Scientific Software International.
- King, A., Guedes, E., Pedro Neto, J., Guimaraes, F. y Nardi, A. (2017). Nomophobia: Clinical and demographic profile of social network excessive users. *Journal of Addiction Research and Therapy*, 8, 339. doi:10.4172/2155-6105.1000339.
- King, A. L. S., Valença, A. M., Silva, A. C. O., Baczynski, T., Carvalho, M. R. y Nardi, A. E. (2013). Nomophobia: Dependency on virtual environments or social phobia? *Computers in Human Behavior*, 29, 140-144. doi:10.1016/j.chb.2012.07.025.
- Kirwan, G. (2016). Computer mediated communication and online media. In G. K. I. Connolly, M. Palmer, and H. Barton (Eds.), *An introduction to cyberpsychology* (pp. 31-43). London: Routledge.
- Lin, C., Griffiths, M. y Pakpour, A. (2018). Psychometric evaluation of Persian Nomophobia Questionnaire: Differential item functioning and measurement invariance.

- ce across gender. *Journal of Behavioral Addictions*, 7, 100-108. doi:10.1556/2006.7.2018.11.
- López-Fernández, O., Freixa-Blanxart, M. y Honrubia-Serrano, M. L. (2013). The Problematic Internet Entertainment Use Scale for Adolescents: Prevalence of problem internet use in Spanish high school students. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 16, 108-118. doi:10.1089/cyber.2012.0250.
- Ma, J. y Liu, C. (2018). Evaluation of the factor structure of the Chinese version of the Nomophobia Questionnaire. *Current Psychology*, 1-7. doi:10.1007/s12144-018-0071-9.
- Madhusudan, M., Sudarshan, B. P., Sanjay, T. V., Gopi, A. y Fernandes S. D. A. (2017). Nomophobia and determinants among the students of a medical college in Kerala. *International Journal of Medical Science and Public Health* 6, 1046-1049. doi:10.5455/ijmsph.2017.0203115022017.
- McDonald, R. (1999). *Test theory: A unified treatment*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Moltner, A. y Revelle, W. (2015). *Find the greatest lower bound to reliability*. Recuperado de <http://personality-project.org/r/psych/help/glb.algebraic.html>
- Montero, I. y León, O.G. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7, 847-862.
- Müge, A. y Gezgin, D. M. (2016). A modern phobia: Prevalence of nomophobia among college students. *Journal of Faculty of Educational Sciences*, 49, 141-158. doi:10.1177/0266666915599025.
- Nawaz, I., Sultana, I., Amjad, M. J. y Shaheen, A. (2017). Measuring the enormity of nomophobia among youth in Pakistan. *Journal of Technology in Behavioral Science*, 2, 149-155. doi:10.1007/s41347-017-0028-0.
- Pedrero, E., Ruiz, J., 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.
- Prasad, M., Basavaraj, P., Singla, A., Gupta, R., Saha, S., Kumar, J., Malhi, R. y Pandita, V. (2017). Nomophobia: A cross-sectional study to assess mobile phone usage among dental students. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11, ZC34-ZC39. doi:10.7860/JCDR/2017/20858.9341.
- R Core Team. (2013). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Recuperado de <http://www.R-project.org/>.
- Revelle, W. (2018). *Psych: Procedures for personality and psychological research*. Illinois, USA: Northwestern University. Recuperado de <https://CRAN.R-project.org/package=psych> Version = 1.8.12.
- Ruiz-Ruano, A., López-Salmerón, M. y López Puga, J. (2020). Experiential avoidance and excessive smartphone use: A Bayesian approach. *Adicciones*, 32, 116-127. doi:10.20882/adicciones.1151.
- Salmera-Aro, K. (2011). Stages of adolescence. In: B. Brown and J. J. Prinstein (Eds.), *Encyclopedia of adolescence*, Vol. 1. (pp. 360-68). Oxford, UK: Elsevier.
- Securenvoy. (2012). *66% of the population suffer from Nomophobia, the fear of being without their phone*. Recuperado de <https://www.securenvoy.com/blog/2012/02/16/66-of-the-population-suffer-from-nomophobia-the-fear-of-being-without-their-phone/>.
- Sharma, N., Sharma, P., Sharma, N. y Wavare, R. R. (2015). Rising concern of nomophobia amongst Indian medical students. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 3, 705-707. doi:10.5455/2320-6012.ijrms201503333.
- Statista. (2017). *Types of devices used to connect to Internet in Spain in 2017*. Recuperado de <https://es.statista.com/estadisticas/478515/dispositivos-usados-para-acceder-a-internet-en-espana/>.
- Taneja, C. (2014). The psychology of excessive cellular phone use. *Delhi Psychiatry Journal*, 17, 448-451.
- Uysal, S., Özen, H. y Madenoğlu, C. (2016). Social phobia in higher education: The influence of nomophobia on social phobia. *The Global E-Learning Journal*, 5, 1-8.
- Walsh, S. P., White, K. M. y Young, R. (2010). Needing to connect: The effect of self and others on young people's involvement with their mobile phones. *Australian Journal of Psychology*, 62, 194-203. doi:10.1080/00049530903567229.
- Woodhouse, B. y Jackson, P.H. (1977). Lower bounds for the reliability of the total score on a test composed of non-homogeneous items: II: A search procedure to locate the greatest lower bound. *Psychometrika*, 42, 579-591. doi:10.1007/BF02295980.
- Yildirim, C. y Correia, A. P. (2015). Exploring the dimensions of nomophobia: Development and validation of a self-reported questionnaire. *Computers in Human Behavior*, 49, 130-137. doi:10.1016/j.chb.2015.02.059.
- Yildirim, C., Sumuer, E., Adnan, M. y Yildirim, S. (2015). A growing fear: Prevalence of nomophobia among Turkish college students. *Information Development*, 32, 1322-1331. doi:10.1177/0266666915599025.
- Yudes-Gómez, C., Baridon-Chauvie, D. y González-Cabrera, J. (2018). Cyberbullying and problematic Internet use in Colombia, Uruguay and Spain: Cross-cultural study. *Comunicar*, 56, 49-58. doi:10.3916/C56-2018-05.

Obsesión y compulsión en el uso/abuso del móvil: el OCDUS-TIC

Obsession and compulsion in mobile phone use/abuse: OCDUS-ICT

EDUARDO J. PEDRERO-PÉREZ*, SARA MORALES-ALONSO*, JOSÉ MARÍA RUIZ-SÁNCHEZ DE LEÓN**.

* Unidad de Formación e Investigación, Departamento de Evaluación y Calidad, Madrid Salud. Ayuntamiento de Madrid.

** Departamento de Psicología Experimental, Procesos Cognitivos y Logopedia. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

La compulsividad ha sido considerada una de las características nucleares de las conductas adictivas. Uno de los comportamientos abusivos que ha adquirido importancia en tiempos recientes es el uso del teléfono móvil. El objetivo del presente trabajo es obtener una versión de la Escala de Uso Obsesivo-Compulsivo de Drogas (OCDUS) para estudiar la compulsividad asociada al abuso del móvil, conocer sus propiedades psicométricas básicas y resultados de su aplicación. Se creó y administró el OCDUS-TIC por Internet, mediante mensajería instantánea, redes sociales y correo electrónico, solicitándose la participación anónima y voluntaria. Adicionalmente se administraron el MULTICAGE-TIC y el Inventario de Síntomas Prefrontales (ISP). Se obtuvo una muestra de $n=748$ sujetos, 33% varones y 94% nacidos y residentes en España. El test obtuvo adecuados valores de consistencia interna, aplicando diferentes estimadores. Se realizó un análisis factorial confirmatorio sobre las escalas teóricas, alcanzando adecuados estimadores de ajuste. Se observó que los componentes obsesivo-compulsivos son de mayor magnitud a medida que se incrementa la implicación en el uso y su progresión al abuso del móvil. Las escalas del OCDUS-TIC mostraron correlaciones de gran magnitud con los síntomas de mal funcionamiento prefrontal, especialmente la de Pensamiento-Interferencia ($r>0,80$). En conclusión, el OCDUS-TIC explora con garantías psicométricas los componentes obsesivo-compulsivos del uso/abuso del móvil, que se relacionan estrechamente con fallos cotidianos de origen prefrontal. Si la impulsividad ha centrado el interés en el estudio del abuso del móvil, los datos del presente estudio aconsejan prestar mayor atención a la compulsividad como factor de mantenimiento del abuso.

Palabras clave: Compulsividad; Adicción al Móvil; OCDUS; Sintomatología prefrontal; Adicciones comportamentales.

Abstract

Compulsiveness has been considered one of the core characteristics of addictive behaviours. One of the abusive behaviours that has acquired importance in recent times involves the use of mobile phones. The aim of this study is to obtain a version of the Obsessive-Compulsive Drug-Use Scale (OCDUS) to study the compulsivity associated with mobile phone abuse, its basic psychometric properties and the results of its application. The OCDUS-ICT was created and administered over the Internet, through instant messaging programs, social networks and e-mail, and anonymous and voluntary participation was requested. Additionally, MULTICAGE-ICT and the Inventory of Prefrontal Symptoms were administered. A sample of $n=748$ subjects, 33% males and 94% born and resident in Spain was obtained. The test obtained adequate values of internal consistency, applying different estimators. Confirmatory factor analysis of the theoretical scales yielded adequate fit indices. Obsessive-compulsive components were observed to become stronger as mobile phone use increased and approached abuse levels. OCDUS-ICT scales showed large correlations with prefrontal malfunction symptoms, especially Thoughts-Interference ($r>0,80$). In conclusion, OCDUS-ICT explores with psychometric accuracy the obsessive-compulsive components of mobile use/abuse, which are closely related to malfunctions in daily life attributable to the prefrontal cortex. If impulsivity has so far been the focus in the study of mobile phone abuse, the data from the present study suggest that greater attention should be paid to compulsivity as a factor in maintaining abuse.

Keywords: Opioids; Compulsivity; Smartphone Addiction; OCDUS; Prefrontal symptoms in daily life; Behavioural addictions.

Recibido: Marzo 2019; Aceptado: Julio 2019.

Enviar correspondencia a: Eduardo J. Pedrero Pérez.

Unidad de Formación e Investigación. Dpto. de Evaluación y Calidad. Madrid Salud. Ay. de Madrid. Av. del Mediterráneo 62. 28007 Madrid. T.915887675.

E-mail: ejpedrero@yahoo.es / pedreropej@madrid.es.

Introducción

Aunque exista una tendencia coloquial a asumirlos como sinónimos, los términos “impulsividad” y “compulsividad” presentan importantes diferencias a nivel conceptual que resultan cruciales en el contexto de las conductas adictivas. La impulsividad fue descrita, inicialmente, como la tendencia a actuar de forma rápida ante los estímulos, tanto internos como externos, sin la evaluación de toda la información disponible antes de llevar a cabo la acción y, por ello, sin cálculo de consecuencias (Eysenck y Eysenck, 1978). La conducta impulsiva se mantiene por reforzamiento positivo, se orienta a la consecución de una meta hedónica y es egosintónica en la medida en que dichas metas están en armonía o son aceptables para las necesidades del sujeto y coherentes con su autoimagen. En cambio, la conducta compulsiva se mantiene por reforzamiento negativo, está orientada a reducir el malestar y es egodistónica, puesto que el sujeto sabe que no debería ejecutarla, pero se siente compelido a hacerlo (Cabrini et al., 2009; Koob, 2013).

Mientras que la impulsividad se relaciona con los consumos iniciales y los episodios de abuso de drogas, la compulsividad parece ser el elemento central del mantenimiento de la adicción (Baker, Piper, McCarthy, Majeskie y Fiore, 2004). Everitt y Robbins (2005) plantearon la cuestión del siguiente modo en su modelo neuropsicológico de transición entre la impulsividad y los hábitos compulsivos: *“La drogadicción se ve cada vez más como el punto final de una serie de transiciones desde el uso inicial de drogas -cuando una droga se toma voluntariamente porque tiene efectos reforzantes, a menudo hedónicos- a través de la pérdida de control sobre este comportamiento, de tal manera que se vuelve habitual y finalmente compulsivo. (...) Se plantea la hipótesis de que el cambio del uso voluntario de drogas al uso más habitual y compulsivo de drogas representa una transición a nivel neural del control prefrontal cortical al control estriatal sobre la búsqueda de drogas y el comportamiento de consumo de drogas, así como una progresión de dominios ventrales a dominios más dorsales del estriado, lo que implica su inervación dopaminérgica. Estas transiciones neurales pueden depender de la neuroplasticidad de las estructuras corticales y estriatales inducida por la autoadministración crónica de drogas.”* (p. 1481). Esta hipótesis de partida ha sido refinada posteriormente al acumular importante evidencia empírica (Everitt y Robbins, 2016).

La impulsividad ha sido ampliamente estudiada en su relación con el desarrollo de conductas adictivas (Verdejo-García, Lawrence y Clark, 2008), si bien la compulsividad no ha recibido el mismo volumen de investigación, debido principalmente a la falta de teorías evaluables y de instrumentos para hacerlo. Se ha estudiado la existencia de un eje en el que los dos polos representarían los dos extremos entre los que se mueve la conducta adictiva, el polo de la impulsividad y el de la compulsión, lo que permitiría clasificar a los sujetos en algún punto de ese continuo y

ajustar los tratamientos a sus necesidades (Fernández-Serrano et al., 2012). Se ha encontrado que la impulsividad precede y predice la compulsividad en muestras de personas con conductas adictivas (Baker et al., 2004; Belin-Rauscent et al., 2016).

Sin embargo, con la aparición y auge de las denominadas adicciones comportamentales han aparecido nuevos retos. Everitt y Robbins (2016), como se ha comentado antes, atribuyen los cambios en el control de la conducta a *“la autoadministración crónica de drogas”*, pero no hay ninguna sustancia a la que responsabilizar en estas adicciones comportamentales. Y, sin embargo, se ha identificado la hipofunción prefrontal, tanto a nivel estructural (p. ej., Zsidó et al., 2019), como en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas (p. ej., Brand, Young y Laier, 2014; Van Timmeren, Daams, Van Holst y Goudriaan, 2018) o en actividades de la vida diaria (p. ej., Pedrero-Pérez et al., 2018). Y también comparten el carácter compulsivo de la conducta, de modo que, no estando oficialmente aceptado el término “adicción” salvo para el juego patológico, en la literatura suele referirse a estos problemas como uso compulsivo de Internet (Gmel, Khazaal, Studer, Baggio y Marmet, 2019), compras compulsivas (de Mattos, Kim, Filomensky y Tavares, 2019) o sexo compulsivo (Efrati y Mikulincer, 2018), entre otros, desarrollándose -como es el caso de los trabajos citados- instrumentos para la medida de cada uno de los trastornos. Sin embargo, si la compulsividad es un tipo de conducta asociado a la adicción, debería ser posible medirla en todas las modalidades adictivas, con o sin sustancias, como sustrato básico del comportamiento adictivo, con independencia de la fenomenología asociada a cada modalidad.

Una de las adicciones o comportamientos compulsivos que está adquiriendo mayor importancia en los últimos años es el uso del teléfono móvil con conexión a Internet (*smartphone*), precisamente porque a través de este dispositivo puede accederse a fuentes estimulantes que faciliten el desarrollo de múltiples conductas adictivas: a las compras, al sexo, al juego de apuestas, a videojuegos o al propio Internet (Pedrero-Pérez, Rodríguez-Monje y Ruiz-Sánchez de León, 2012). La evitación también en este caso parece explicar en buena medida el uso compulsivo y su mantenimiento en el tiempo (Ruiz-Ruano, López-Salmerón y López, 2020). Aunque se dispone de un gran número de instrumentos propuestos para la evaluación de la adicción o uso problemático del móvil, no se han encontrado estudios que exploren la compulsividad que subyace a esta conducta, en términos equiparables a su presentación en otras modalidades adictivas con sustancias.

La Escala de Uso Obsesivo Compulsivo de Drogas (Obsessive Compulsive Drug Use Scale, OCDUS) fue validada inicialmente para medir el ciclo de obsesión-compulsión en personas dependientes de heroína (Franken, Hendriks y van den Brink, 2002). Posteriormente, simplemente

modificando la droga que se mencionaba en cada ítem, se adaptó y validó para consumidores de cocaína (Lievaart et al., 2015) y de cannabis (Machielsen et al., 2012; Machielsen, Veltman, van den Brink y de Haan, 2018). El OCDUS es una de las pruebas propuestas por un comité de expertos internacionales para medir la dimensión de compulsividad en conductas adictivas bajo el prisma neurocientífico del proyecto RDoC (Yücel et al., 2018). Sin embargo, no se han encontrado trabajos que apliquen esta prueba en el estudio de adicciones comportamentales. El objetivo de este trabajo es obtener una versión OCDUS-TIC para estudiar la compulsividad asociada al abuso de tecnologías de la información y la comunicación, conocer sus propiedades psicométricas básicas y los resultados de su aplicación, así como evidencias de validez concurrente y discriminante.

Método

Participantes

Se obtuvo una muestra de $n=764$ sujetos. Tras un análisis de detección de *outliers* se excluyó a 16 sujetos que mostraron puntuaciones atípicas, quedando la muestra final reducida a $n=748$ sujetos. En la Tabla 1 se presentan los descriptivos de la muestra final. El 93,6% eran nacidos y residentes en España.

Tabla 1. Descriptivos de la muestra.

	Hombres	Mujeres	Total
n	245	503	748
Edad			
18 - 24	28	90	118
25 - 30	38	67	105
31 - 45	67	133	200
46 - 60	86	158	244
> 60	26	55	81
Estudios			
Primarios o menos	8	10	18
Secundaria obligatoria	13	5	18
Secundaria posobligatoria	52	57	109
Estudiante universitario	18	55	73
Titulado universitario	154	376	530

Procedimiento

Puesto que la población diana era la de usuarios habituales de TIC, se elaboró una encuesta mediante Google Docs® (disponible en <https://goo.gl/Y3t3rr>) y se solicitó la participación anónima y voluntaria a través de programas de mensajería instantánea (WhatsApp®), redes sociales (Facebook®, Instagram®) y correo electrónico. Al tiempo, se solicitaba la difusión a los contactos de los participantes, utilizando una técnica de muestreo en cadena. La recogida de datos se inició el 2 de enero y se detuvo el 12 de febrero de 2019.

Instrumentos

La Escala de Uso Obsesivo-Compulsivo de Drogas (OCDUS) es un cuestionario autoinformado de 12 ítems. El estudio de validación (Franken et al., 2002) encontró tres factores: Pensamientos e interferencias (6 ítems), Deseo y control (4 ítems) y Resistencia a los pensamientos y a la intención (2 ítems). Se responde en una escala analógica de 7 puntos (entre Nada y Todo el tiempo). Los ítems 6 y 12 deben ser invertidos para que todos puntúen en la misma dirección. En el trabajo actual, y siguiendo el procedimiento habitual de traducción-retraducción, se ha creado, a partir de la versión original (Franken et al., 2002), la que se ha dominado OCDUS-TIC, donde se ha sustituido el nombre de la droga por “el móvil o sus aplicaciones”, preservando al completo el resto de la pregunta. Los estudios con las versiones previas mostraron adecuadas evidencias de consistencia interna y validez (Lievaart et al., 2015; Machielsen et al., 2012; Machielsen, Veltman, van den Brink y de Haan, 2018). Puesto que la OCDUS-TIC se trata de una versión nueva, se procedió a su validación.

MULTICAGE-TIC, cuestionario de 20 ítems, compuesto de 5 escalas, que interrogan sobre problemas relacionados con el uso de Internet, Móvil, Videojuegos, Mensajería Instantánea y Redes Sociales (Pedrero-Pérez et al., 2018). Está basado en el MULTICAGE CAD-4, cuestionario de cribado de conductas compulsivas, con y sin sustancias (Pedrero-Pérez et al., 2007), que ha sido utilizado en atención primaria (Garrido-Elustondo, Reneses, Navalón, Martín, Ramos y Fuentes, 2016; Reneses et al., 2015; Rodríguez-Monje, Pedrero-Pérez, Fernández-Girón, Gallardo-Alonso y Sanz-Cuesta, 2009), adicciones comportamentales (Estevez, Herrero-Fernández, Sarabia y Jauregui, 2015; Estévez Gutiérrez, Herrero Fernández, Sarabia Gonzalvo y Jáuregui Bilbao, 2014; Megías et al., 2018) y adicción a sustancias (Martínez-González, Munera-Ramos y Becoña-Iglesias, 2013; Navas, Torres, Cándido y Perales, 2014; Navas, Verdejo-García, Lopez-Gomez, Maldonado y Perales, 2016; Pedrero-Pérez, 2010). Posteriormente se ha incluido una escala de uso/abuso del móvil (Rodríguez-Monje et al., 2019). En el MULTICAGE-TIC se formulan cuatro preguntas, con respuesta dicotómica (SÍ/NO), por cada conducta problema, interrogando: ítem 1, estimación propia de exceso en la dedicación temporal; ítem 2, estimación de exceso en la dedicación temporal por otros significativos; ítem 3, dificultad para no realizar la conducta; ítem 4, dificultades en interrumpir voluntariamente la conducta. El estudio psicométrico mostró adecuada consistencia interna de todas sus escalas ($0,74 < \omega < 0,93$) y evidencias de validez estructural.

Inventario de Síntomas Prefrontales, versión de cribado (ISP-20; Pedrero-Pérez, Ruiz-Sánchez de León, Morales-Alonso, Pedrero-Aguilar y Fernández-Méndez, 2015) que explora síntomas de mal funcionamiento en la vida diaria que se relacionan con alteraciones neuropsicológi-

cas atribuibles a la corteza prefrontal. Se trata de una escala de 20 ítems que se responden en una escala de tipo Likert (0: nunca o casi nunca; 1: pocas veces; 2: a veces sí y a veces no; 3: muchas veces; 4: siempre o casi siempre). El estudio factorial halló una solución de tres factores: problemas en el control comportamental, problemas en el control emocional y problemas en la conducta social. La validación tanto en población general como en adictos en tratamiento informó de adecuada consistencia interna de todas las subescalas ($0,87 < \alpha_s < 0,89$), así como pruebas de validez clínica (Ruiz-Sánchez de León, Pedrero-Pérez, Gálvez, Fernández-Méndez y Lozoya-Delgado, 2015), validez ecológica (Pedrero-Pérez et al., 2016) y transcultural (González Roscigno, Mujica Díaz, Terán Mendoza, Guerrero Alcedo y Arroyo Alvarado, 2016; Mendoza, Cuello y López, 2016). En la muestra de este estudio, la consistencia multivariada de la prueba completa fue $\alpha_s = 0,91$ y la de las escalas $0,81 < \alpha_s < 0,90$.

Análisis de datos

Para la detección de puntuaciones atípicas (*outliers*) se aplicó la distancia de Mahalanobis, considerando como límite una probabilidad de $p < 0,001$; de este modo se excluyó a 16 sujetos (2,09% de la muestra total). Se obtuvieron descriptivos de los ítems y de sus distribuciones. Se realizó un análisis factorial confirmatorio de mínimos cuadrados no ponderados, sobre el modelo teórico de tres factores propuesto para versiones anteriores. Para estudiar el ajuste del modelo teórico a los datos se utilizaron índices absolutos (Goodness-of-fit statistic GFI, Adjusted goodness-of-fit statistic AGFI y Root mean square residual RMR), incrementales (Normed-fit index NFI y Relative fit index RFI) y parsimoniosos (Parsimony Goodness-of-Fit Index PGFI y Parsimonious Normed Fit Index PNFI), comparando sus valores en dos modelos alternativos, aplicando para su interpretación los valores actualmente aceptados (Schreiber, Nora, Stage, Barlow y King, 2006). La consistencia interna se estudió aplicando varios estimadores (alfa de Cronbach regular y estandarizada, y omega de McDonald), como se recomienda para escalas dicotómicas o tipo Likert (Trizano-Hermosilla y Alvarado, 2016). Para comparaciones entre grupos se utilizó análisis multivariado de varianza, aplicándose la omega al cuadrado (ω^2) como estimador del tamaño del efecto; para su interpretación se atendió a las reglas “a ojo de buen cubero” (*rules of thumb*) de Cohen, considerando 0,01 efecto bajo, 0,03 efecto moderado y 0,6 efecto grande (Cohen, 1988). En los análisis correlacionales se aplicó la corrección de Bonferroni para evitar la comisión del Error Tipo I. Para el análisis factorial confirmatorio se utilizó el programa AMOS 18.0 y para el resto el paquete estadístico SPSS 17.0 (la ω^2 se calculó manualmente a partir de la tabla del ANOVA).

Resultados

Descriptivos univariados

En la Tabla 2 se observan los descriptivos de los ítems del OCDUS-TIC.

Tabla 2. Descriptivos univariados de los ítems del OCDUS-TIC.

Ítem	Media	IC 95%	Varianza	Asimetría	Curtosis (centrada en 0)
1	2,08	(1,97 - 2,20)	1,50	1,34	1,42
2	2,01	(1,90 - 2,12)	1,36	1,45	2,07
3	1,85	(1,73 - 1,96)	1,42	1,74	2,95
4	1,61	(1,52 - 1,70)	1,01	2,06	4,54
5	1,81	(1,70 - 1,92)	1,42	1,77	3,00
6	3,44	(3,22 - 3,65)	5,18	0,47	-1,31
7	2,90	(2,76 - 3,03)	2,05	0,48	-0,39
8	2,91	(2,77 - 3,04)	2,07	0,57	-0,26
9	2,96	(2,81 - 3,11)	2,63	0,52	-0,72
10	2,21	(2,08 - 2,33)	1,73	1,17	0,97
11	2,55	(2,42 - 2,69)	2,10	0,81	-0,17
12	3,11	(2,94 - 3,27)	3,21	0,59	-0,66

Análisis factorial confirmatorio

En la Figura 1 se observa la estructura encontrada tras aplicar el análisis factorial confirmatorio sobre las escalas teóricamente propuestas para el OCDUS-TIC. Esta estructura alcanzó, en general, adecuados indicadores de ajuste. Se estudió también la hipotética estructura de dos factores (obsesión y compulsión, este último fusionando los factores 2 y 3 del modelo trifactorial), pero los indicadores de ajuste no mejoraron significativamente (Tabla 3).

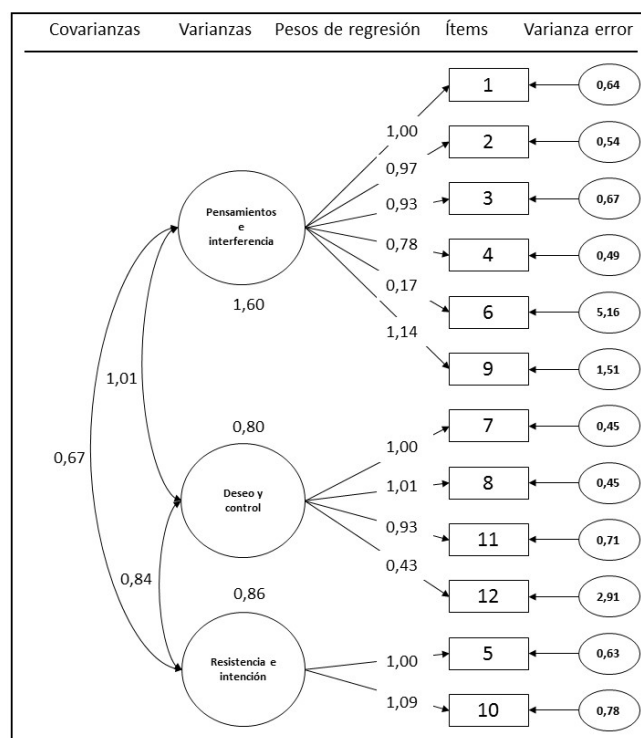


Figura 1. Análisis factorial confirmatorio del OCDUS-TIC.

Tabla 3. Índices de ajuste de los modelos trifactorial y bifactorial del OCDUS-TIC.

	GFI	AGFI	NFI	RFI	RMR	PGFI	PNFI
Mejor ajuste	> 0,95	> 0,90	> 0,95	> 0,90	*	> 0,50	> 0,50
3 factores	0,96	0,95	0,94	0,92	0,19	0,63	0,72
2 factores	0,96	0,95	0,93	0,92	0,19	0,65	0,75

Nota. * Mejor cuanto más próximo a 0.

La escala de Pensamiento Interferencia mostró una adecuada consistencia ($\alpha = 0,69$; $\omega = 0,87$; $\alpha_s = 0,84$), al igual que la de Deseo Control ($\alpha = 0,89$; $\omega = 0,86$; $\alpha_s = 0,84$) y la de Resistencia e Intención ($\alpha = 0,71$).

Puntuaciones obtenidas en las escalas del OCDUS-TIC

En la Tabla 4 se muestran las puntuaciones medias y de dispersión obtenidas en el OCDUS-TIC por la muestra total y por sexos. Las diferencias no resultaron significativas en ninguno de los casos ($\lambda = 0,99$; $p = 0,18$).

En la Tabla 5 se muestran las puntuaciones obtenidas por cada grupo de edad en las escalas del OCDUS-TIC. Esta variable sí mostró efecto de interacción ($\lambda = 0,87$; $p < 0,01$; $\omega^2 = 0,13$) y las diferencias, en este caso, sí resultaron

significativas en las tres escalas (Pensamiento Interferencia $F_4 = 6,4$; $\omega^2 = 0,03$; Deseo Control $F_4 = 16,1$; $\omega^2 = 0,08$; Resistencia e intención $F_4 = 24,6$; $\omega^2 = 0,12$; $p < 0,001$ en los tres casos). Como puede observarse, las puntuaciones de las tres escalas se reducen a medida que se incrementa la edad de los grupos.

OCDUS-TIC y MULTICAGE-TIC

Las correlaciones entre las escalas de ambos cuestionarios se observan en la Tabla 6. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, todas las correlaciones resultan significativas, aunque el tamaño del efecto es mayor con la escala de Deseo/Control y todas las escalas del MULTICAGE-TIC, salvo la de Videojuegos.

Tabla 4. Puntuaciones medias y desviación típica de las puntuaciones obtenidas en las escalas del OCDUS-TIC.

OCDUS-TIC	Hombres	Mujeres	Total	F_1	p
Pensamiento Interferencia	7,30 (3,6)	6,92 (3,4)	7,05 (3,5)	1,96	0,16
Deseo Control	11,18 (4,6)	11,60 (4,8)	11,46 (4,7)	1,27	0,26
Resistencia e intención	4,01 (2,0)	4,01 (2,3)	4,01 (2,2)	0,00	0,99

Tabla 5. Medias (e intervalo de confianza) en las escalas de OCDUS-TIC según edad.

Edad	Pensamiento Interferencia		OCDUS-TIC Deseo Control		Resistencia e intención	
	M	IC95%	M	IC95%	M	IC95%
18 - 25	8,33	(7,7 - 8,9)	13,46	(12,6 - 14,3)	5,47	(5,1 - 5,9)
25 - 30	7,17	(6,5 - 7,8)	12,35	(11,5 - 13,2)	4,54	(4,1 - 4,9)
30 - 45	6,98	(6,5 - 7,5)	11,91	(11,3 - 12,5)	3,90	(3,6 - 4,2)
45 - 60	6,75	(6,3 - 7,2)	10,65	(10,1 - 11,2)	3,51	(3,2 - 3,8)
>60	6,09	(5,3 - 6,8)	8,80	(5,3 - 6,8)	3,00	(2,6 - 3,5)

Tabla 6. Correlaciones entre las escalas del OCDUS-TIC y del MULTICAGE-TIC.

MULTICAGE-TIC	OCDUS-TIC		
	Pensamiento Interferencia	Deseo Control	Resistencia e intención
Internet	0,18*	0,63*	0,44*
Móvil	0,19*	0,58*	0,41*
Vídeo	0,13*	0,19*	0,14*
Instantánea	0,13*	0,51*	0,40*
Redes	0,23*	0,46*	0,38*
ISP-20			
Problemas en el Control de la Conducta Social	0,31*	0,17*	0,06
Problemas en el Control de las Emociones	0,56*	0,27*	0,17*
Problemas en el Control Ejecutivo	0,87*	0,24*	0,20*
Total Síntomas Prefrontales	0,86*	0,29*	0,21*

Nota. * Correlaciones significativas tras corrección de Bonferroni ($p < 0,0033$).

En la Tabla 7 se observan las puntuaciones obtenidas en el OCDUS-TIC en cada una de las categorías de uso del móvil. Se aprecia que a medida que el uso del móvil se hace más problemático aumentan las puntuaciones en

todas las escalas del OCDUS-TIC, con un pequeño tamaño del efecto, salvo en el caso del Deseo/Control, en el que su magnitud es moderada.

Tabla 7. Puntuaciones obtenidas en el OCDUS-TIC en cada una de las categorías de uso del móvil.

OCDUS-TIC	MULTICAGE-TIC (Móvil)			F_2	p	ω^2
	Uso no problemático	Uso de riesgo	Uso problemático			
		M (DT)				
Pensamiento Interferencia	6,45 (3,4)	7,20 (3,3)	7,87 (3,5)	10,760	< 0,001	0,03
Deseo Control	8,84 (3,6)	12,05 (4,1)	15,24 (4,4)	157,420	< 0,001	0,30
Resistencia e intención	3,15 (1,7)	4,25 (2,1)	5,20 (2,5)	61,550	< 0,001	0,14

OCDUS-TIC e ISP-20

En la Tabla 6 se muestran las correlaciones observadas entre las escalas del OCDUS-TIC y las del ISP-20, así como con su puntuación total de síntomas prefrontales. En este caso, es la escala de Pensamiento/Interferencia la

que muestra correlaciones de mayor magnitud, resultando muy altas con la escala de Problemas en el Control Ejecutivo y con el Total de Síntomas Prefrontales. En la Figura 2 se muestran los ítems de las escalas que muestran una correlación extrema.

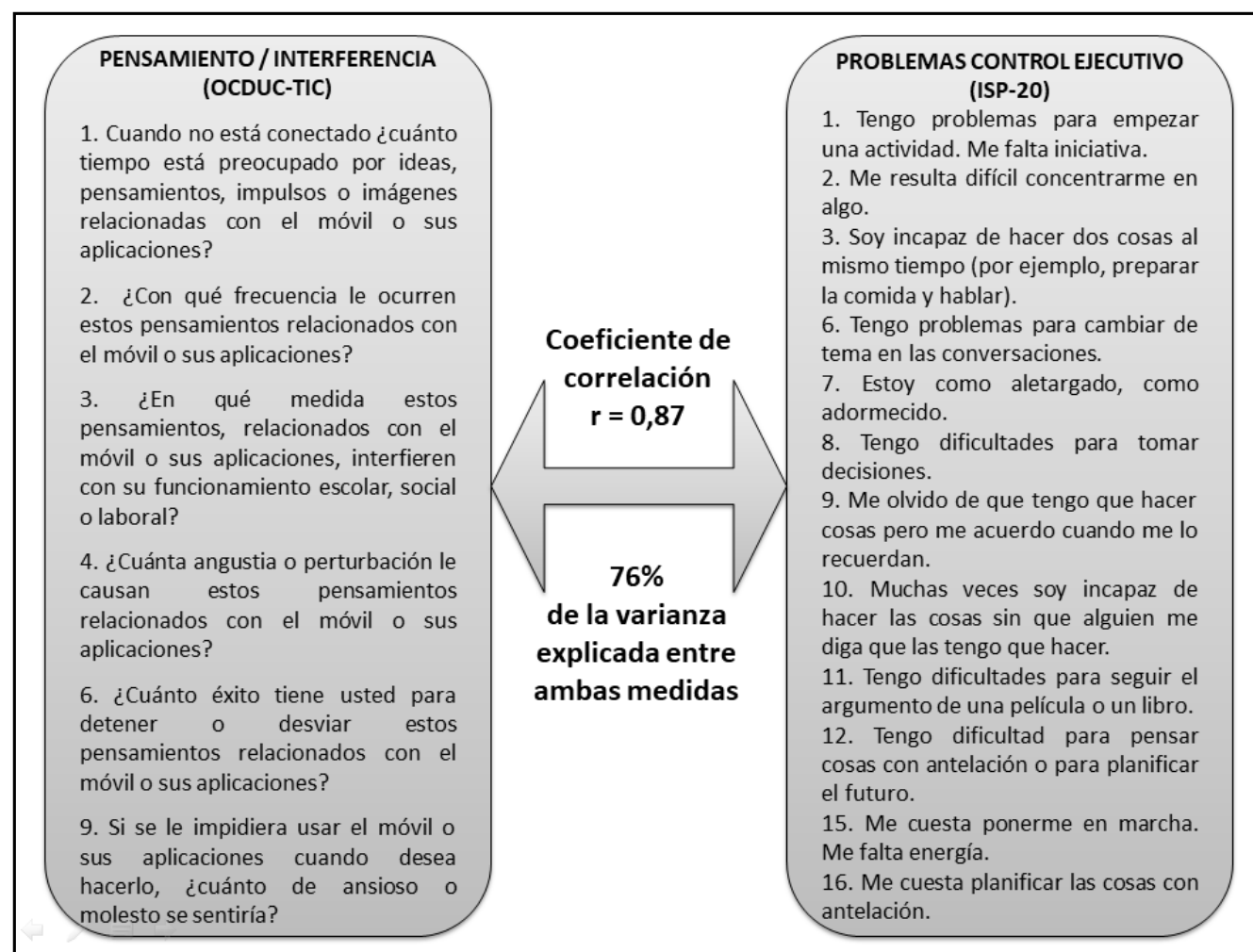


Figura 2. Ítems de escala Pensamiento/Interferencia del OCDUS-TIC que presentan una extrema correlación con los ítems de la escala Problemas en el Control Ejecutivo del ISP-20.

Discusión

El presente trabajo ha adaptado un cuestionario que mide los componentes de obsesión y compulsión del uso/abuso de sustancias al uso/abuso de las TIC. Hipotéticamente, estos componentes conductuales están implicados en el mantenimiento de las conductas adictivas con sustancias (Yücel et al., 2018) y, en consecuencia, deberían ser también componentes nucleares de las denominadas adicciones comportamentales. La estructura del que se ha denominado OCDUS-TIC se ajusta en gran medida a la encontrada para las versiones previas del cuestionario, siendo, en consecuencia, aplicable al estudio de adicciones comportamentales. Las escalas factorialmente derivadas presentan adecuados valores de consistencia interna, especialmente cuando son aplicables estimadores multivariados, adecuados a la desigual distribución de los ítems.

No han aparecido diferencias por sexo en las puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas del cuestionario. Este resultado no ha podido ser comparado con estudios previos, en los que suelen utilizarse muestras exclusivamente masculinas (Mokri, 2016; Yang et al., 2016) o bien muestras predominantemente masculinas, en las que no se han estudiado las diferencias entre sexos (Dekker et al., 2012; Dijkstra, De Jong, Bluschke, Krabbe y Van Der Staak, 2007; Franken et al., 2002; Franken, Kroon y Hendriks, 2000; Lievaart et al., 2015). Sí han aparecido, en cambio, diferencias según los grupos de edad, de modo que a medida que avanza la edad disminuye el peso de los componentes de obsesión-compulsión, aunque el tamaño del efecto de estas diferencias es muy bajo.

Cuando se ha puesto en relación la puntuación de las escalas del OCDUS-TIC con las del MULTICAGE-TIC se observa que existe una relación significativa entre todas ellas, es decir, todas las conductas exploradas en las diferentes escalas de uso/abuso de las TIC presentan una relación significativa con los componentes obsesivo-compulsivos. No obstante, el tamaño del efecto de estas relaciones es notablemente mayor con los componentes compulsivos y no tanto con la interferencia de pensamientos obsesivos. La razón de esta diferencia probablemente haya que encontrarla en la facilidad de acceso a los dispositivos y aplicaciones que neutralizan las ideas obsesivas, de modo que éstas no necesitan alcanzar grados elevados de ansiedad para que la persona desencadene la respuesta neutralizadora. Todo ello es válido para el acceso a Internet, al móvil o a las aplicaciones de mensajería instantánea y redes sociales, mientras que en el caso de los videojuegos la magnitud del efecto es mucho menor, probablemente porque la inmersión en este tipo de actividades requiere un mayor nivel de preparación, concentración e implicación.

Un dato revelador es el hecho de que los componentes obsesivo-compulsivos son de mayor magnitud a medida que se incrementa la implicación en el uso y su progresión al abuso del móvil. El MULTICAGE-TIC permite clasificar

a los sujetos en función de las consecuencias negativas de su utilización, desde un uso no problemático hasta un uso problemático, con un espacio de riesgo entre ambos (Pedrero-Pérez et al., 2018). Todas las escalas del OCDUS-TIC presentan sus valores más bajos cuando el sujeto presenta un uso no problemático, se incrementan cuando el uso presenta riesgos y es máximo en aquellas personas que pueden clasificarse por su uso problemático del móvil. Pero, una vez más, la mayor magnitud de la asociación se presenta con la escala de Deseo y Control, de modo que éste parece ser el componente principal que vincula el abuso del móvil con el ciclo de obsesión-compulsión. Nuevamente parece que el desarrollo de las conductas neutralizadoras se produce ante magnitudes bajas de pensamientos intrusivos, apuntando a la facilidad de uso del móvil y el acceso a sus aplicaciones, a diferencia de lo que se ha encontrado cuando se han estudiado conductas con drogas de abuso (Kuo-Lun, 2017).

Cuando se ponen en relación las puntuaciones de las escalas del OCDUS-TIC con las de síntomas prefrontales en la vida diaria (ISP-20) se encuentra que casi en todos los casos aparecen correlaciones significativas. Sin embargo, la magnitud de estas correlaciones es máxima en el caso de la escala de Pensamiento/Interferencia, que presenta un índice de mutua determinación con la escala de Problemas en el Control de la conducta Social de $r^2 = 0,10$, con la escala de Problemas en el Control Emocional de $r^2 = 0,31$ y un sorprendente $r^2 = 0,76$ con la escala de Problemas en el Control Ejecutivo, así como un $r^2 = 0,74$ con la puntuación total de Síntomas Prefrontales. En la Figura 2 se muestra la extrema relación existente entre la presencia de pensamientos intrusivos u obsesiones (ítems 1, 2, 3, 4, 6 y 9 del OCDUS-TIC) y problemas ejecutivos valorados con el ISP-20 que aglutina problemas motivacionales (ítems 1, 7, 10 y 15), de la atención selectiva, sostenida, alternante y dividida (ítems 2, 11, 6 y 3, respectivamente), así como de la toma de decisiones (ítem 8), la memoria prospectiva (ítem 9) y la planificación (ítems 12 y 16) en las actividades de la vida diaria.

En estudios previos se ha encontrado que la sintomatología prefrontal, en general, y los problemas en el control ejecutivo, en particular, se distribuyen en la población general ajustándose a una clásica curva normal (Pedrero-Pérez et al., 2011; Ruiz Sánchez de León et al., 2012) y que este déficit se relaciona estrechamente con los fenómenos adictivos (Méndez Gago et al., 2018; Pedrero-Pérez et al., 2015). Lo que sugieren los resultados en este caso sería, a la vez, que los individuos con menos capacidades ejecutivas tienden a presentar ideas obsesivas y que dichas ideas obsesivas tienden a bloquear el funcionamiento ejecutivo, sin poder determinar cuál es la causa y cuál es la consecuencia en lo que parece ser un bucle disfuncional característico. Esto coincide plenamente con las conclusiones de un reciente metaanálisis (Norman et al., 2018), en el que se afir-

ANEXO I

OCDUS-TIC

1	Cuando no está conectado ¿cuánto tiempo está preocupado por ideas, pensamientos, impulsos o imágenes relacionadas con el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
2	¿Con qué frecuencia le ocurren estos pensamientos relacionados con el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
3	¿En qué medida estos pensamientos, relacionados con el móvil o sus aplicaciones, interfieren con su funcionamiento escolar, social o laboral?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
4	¿Cuánta angustia o perturbación le causan estos pensamientos relacionados con el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
5	¿Cuánto esfuerzo hace para resistir estos pensamientos, relacionados con el móvil o sus aplicaciones, o tratando de ignorar o desviar su atención de estos pensamientos?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
6	¿Cuánto éxito tiene usted para detener o desviar estos pensamientos relacionados con el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
7	Si no está conectado, ¿con qué frecuencia siente la necesidad o el impulso de usar el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
8	Si no está conectado, ¿cuánto tiempo al día siente la necesidad o el impulso de usar el móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
9	Si se le impidiera usar el móvil o sus aplicaciones cuando desea hacerlo, ¿cuánto de ansioso o molesto se sentiría?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
10	¿Cuánto esfuerzo haces para resistir el uso del móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
11	¿Cuánto de intenso fue el impulso para usar el móvil o sus aplicaciones la semana pasada?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO
12	¿Cuánto control tiene sobre su uso del móvil o sus aplicaciones?
	NADA 1 2 3 4 5 6 TODO EL TIEMPO

ma que el cerebro de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se atasca en un bucle de «errores», de forma que los pacientes no pueden detenerse incluso si saben que deberían hacerlo. Como resulta evidente, esta formulación del TOC resulta plenamente aplicable al con-

sumo compulsivo de sustancias y también a las adicciones comportamentales.

Dado el paralelismo propuesto por Everitt y Robbins (2005, 2016) de la adicción como una modalidad especial de TOC quizá podríamos encontrar en esta población al-

gún hallazgo similar al presente. No obstante, en el TOC las disfunciones ejecutivas -en general- no parecen relacionarse con la presencia de obsesiones, que dependen exclusivamente de la inhibición cognitiva; por otro lado, las compulsiones sí se relacionarían con un déficit global en las funciones ejecutivas (Harsányi et al., 2014). Además, el estudio de las funciones ejecutivas en los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por la variedad de resultados poco concluyentes; desde trabajos que muestran su relativa conservación hasta los que evidencian déficits significativos o incluso lo que añaden al síndrome disejecutivo un cuadro amnésico (Abramovitch y Cooperman, 2015; Aycicegi et al., 2003).

Dado que el estudio del TOC no aporta en este campo resultados concluyentes, el estudio de las obsesiones como componentes conductuales implicados en el mantenimiento de la adicción, ya sea a sustancias o a comportamientos, resulta de especial interés en la descripción sindrómica a la luz de los resultados. El OCDUS en sus diferentes versiones centradas en sustancias y el OCDUS-TIC estudiado en el presente trabajo resultan herramientas de utilidad clínica y en investigación para describir sus tres factores relacionados, Pensamientos e interferencias, Deseo y control, y Resistencia a los pensamientos y a la intención.

La principal limitación del presente trabajo es, sin duda, el método de obtención de la muestra. La difusión por redes sociales no permite controlar la calidad de la participación, la motivación y la sinceridad de los participantes, ni, por descontado, generalizar los resultados. La única manera de controlar, al menos globalmente, la calidad de las respuestas es obtener una muestra suficientemente grande como para que el porcentaje de respuestas inadecuadas pierda peso específico en los resultados globales. La razón entre el número de participantes y el número de ítems ($764/12=63,7/1$) resulta ser mucho mayor que las exigencias más restrictivas de una razón 10/1. Además, se ha efectuado una detección de puntuaciones atípicas, de modo que se han podido eliminar las respuestas al azar o la cumplimentación inconsistente. En todo caso, la técnica de muestreo en cadena está recomendada en casos en que la población diana es difícil de acceder o cuando se quiere obtener muestras muy grandes y, como todos los métodos de muestreo, presenta riesgos que deben ser tenidos en cuenta (Bowling, 2005). La consistencia interna de las pruebas, a nivel de ítem y de la escala, son la prueba principal de que los datos han sido obtenidos, al menos en gran medida, de manera adecuada para la realización de un estudio estructural y un análisis correlacional. Futuros estudios deben buscar métodos de muestreo que permitan generalizar los resultados.

En consecuencia, la versión del OCDUS para el estudio de los componentes obsesivo-compulsivos del uso/abuso del móvil, a la que hemos denominado OCDUS-TIC, se muestra como una prueba consistente y con validez estruc-

tural adecuada para su aplicación clínica. La magnitud de las correlaciones encontradas con las categorías de uso/abuso del móvil permite afirmar que los componentes obsesivo-compulsivos son centrales en esta conducta, como probablemente suceda con todas las conductas adictivas. Es posible que se haya prestado mucha atención a la impulsividad como predictor de abuso, pero mucho menos a la compulsividad como factor de mantenimiento del abuso y la adicción. La utilización de la terapia de exposición con prevención de respuesta, difícil de aplicar en adicciones con sustancias, ha mostrado su utilidad en el tratamiento del TOC (Hezel y Simpson, 2019) y en adicciones comportamentales, como el juego patológico (Echeburúa, Fernández-Montalvo y Báez, 1999), y podría formar parte del menú terapéutico, evitando intervenciones más agresivas, como las farmacológicas, algo crucial especialmente en adolescentes y jóvenes. El presente estudio ofrece un instrumento para explorar estas cuestiones y otras relacionadas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Abramovitch, A. y Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 5, 24-36. doi:10.1016/j.jocrd.2015.01.002.
- Aycicegi, A., Dinn, W.M., Harris, C.L. y Erkmén, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry*, 18, 241-248. doi:10.1016/S0924-9338(03)00065-8.
- Baker, T. B., Piper, M. E., McCarthy, D. E., Majeskie, M. R. y Fiore, M. C. (2004). Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychological Review*, 111, 33-51. doi:10.1037/0033-295X.111.1.33.
- Belin-Rauscent, A., Daniel, M. L., Puaud, M., Jupp, B., Sawiak, S., Howett, D., ... Everitt, B. J. (2016). From impulses to maladaptive actions: The insula is a neurobiological gate for the development of compulsive behavior. *Molecular Psychiatry*, 21, 491-499. doi:10.1038/mp.2015.140.
- Bowling, A. (2005). Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality. *Journal of Public Health*, 27, 281-291. doi:10.1093/pubmed/fdi031.
- Brand, M., Young, K. S. y Laier, C. (2014). Prefrontal control and Internet addiction: a theoretical model and review of neuropsychological and neuroimaging findings.

- Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 375. doi:10.3389/fn-hum.2014.00375.
- Cabrini, S., Baratti, M., Bonfà, F., Cabri, G., Uber, E. y Avanzi, M. (2009). Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: A new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 30, 307. doi:10.1007/s10072-009-0101-3.
- Cohen, J. (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2ª ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Dekker, N., Koeter, M., Van Den Brink, W. y GROUP Investigators. (2012). Craving for cannabis in patients with psychotic disorder, their non-affected siblings and healthy controls: Psychometric analysis of the obsessive compulsive drug use scale. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21, 286-300. doi:10.1002/mpr.1362.
- de Mattos, C. N., Kim, H. S., Filomensky, T. Z. y Tavares, H. (2019). Development and validation of the compulsive-buying follow-up scale: A measure to assess treatment improvements in compulsive buying disorder. *Psychiatry Research*, 282, 112009. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.078.
- Dijkstra, B. A., De Jong, C. A., Bluschke, S. M., Krabbe, P. F. y Van Der Staak, C. P. (2007). Does naltrexone affect craving in abstinent opioid-dependent patients?. *Addiction Biology*, 12, 176-182. doi:10.1111/j.1369-1600.2007.00067.x.
- Echeburúa, E., Fernández-Montalvo, J. y Báez, C. (1999). Prevención de recaídas en la terapia del juego patológico: Eficacia diferencial de tratamientos. *Análisis y Modificación de Conducta*, 25, 375-403.
- Efrati, Y. y Mikulincer, M. (2018). Individual-based Compulsive Sexual Behavior Scale: Its development and importance in examining compulsive sexual behavior. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 44, 249-259. doi:10.1080/0092623X.2017.1405297.
- Estevez, A., Herrero-Fernández, D., Sarabia, I. y Jauregui, P. (2015). The impulsivity and sensation-seeking mediators of the psychological consequences of pathological gambling in adolescence. *Journal of Gambling Studies*, 31, 91-103. doi:10.1007/s10899-013-9419-0.
- Estévez Gutiérrez, A., Herrero Fernández, D., Sarabia González, I. y Jáuregui Bilbao, P. (2014). El papel mediador de la regulación emocional entre el juego patológico, uso abusivo de Internet y videojuegos y la sintomatología disfuncional en jóvenes y adolescentes. *Adicciones*, 26, 282-290. doi:10.20882/adicciones.26.
- Everitt, B. J. y Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481-1489. doi:10.1038/nn1579.
- Everitt, B. J. y Robbins, T. W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50. doi:10.1146/annurev-psych-122414-033457.
- Eysenck, S. B. y Eysenck, H. J. (1978). Impulsiveness and venturesomeness: Their position in a dimensional system of personality description. *Psychological Reports*, 43(Suppl 3), S1247-S1255. doi:10.2466/pr0.1978.43.3f.1247.
- Fernández Serrano, M. J., Perales López, J. C., Moreno López, L., Santos-Ruiz, A., Pérez García, M. y Verdejo García, A. (2012). Impulsividad y compulsividad en individuos dependientes de cocaína. *Adicciones*, 24, 105-114. doi:10.20882/adicciones.102.
- Franken, I. H., Hendriks, V. M. y van den Brink, W. (2002). Initial validation of two opiate craving questionnaires: the Obsessive Compulsive Drug Use Scale and the Desires for Drug Questionnaire. *Addictive Behaviors*, 27, 675-685. doi:10.1016/S0306-4603(01)00201-5.
- Franken, I. H., Kroon, L. Y. y Hendriks, V. M. (2000). Influence of individual differences in craving and obsessive cocaine thoughts on attentional processes in cocaine abuse patients. *Addictive Behaviors*, 25, 99-102. doi:10.1016/S0306-4603(98)00112-9.
- Garrido-Elustondo, S., Reneses, B., Navalón, A., Martín, O., Ramos, I. y Fuentes, M. (2016). Capacidad de detección de patología psiquiátrica por el médico de familia. *Atención Primaria*, 48, 449-457. doi:10.1016/j.aprim.2015.09.009.
- Gmel, G., Khazaal, Y., Studer, J., Baggio, S. y Marmet, S. (2019). Development of a short form of the compulsive internet use scale in Switzerland. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, e1765; doi:10.1002/mpr.1765.
- González Roscigno, E. A., Mujica Díaz, A. L., Terán Mendoza, O. E., Guerrero Alcedo, J. M. y Arroyo Alvarado, D. J. (2016). Sintomatología frontal y trastornos de personalidad en usuarios de drogas ilícitas. *Drugs and Addictive Behavior*, 1, 17-28. doi:10.21501/24631779.1755.
- Harsányi, A., Csígyó, K., Rajkai, C., Demeter, G., Németh, A., Racsmany, M. (2014). Two types of impairments in OCD: Obsessions, as problems of thought suppression; compulsions, as behavioral-executive impairment. *Psychiatry Research*, 215, 651-658. doi:10.1016/j.psychres.2013.11.014.
- Hezel, D. M. y Simpson, H. B. (2019). Exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder: A review and new directions. *Indian Journal of Psychiatry*, 61, 85-92. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_516_18.
- Hooper, V. y Zhou, Y. (2007). Addictive, dependent, compulsive? A study of mobile phone usage. *BLVD Proceedings*, 38, 272-285.
- Koob, G. F. (2013). Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 559-563. doi:10.1016/j.conb.2013.03.011.

- Kuo-Lun, H. (2017). Compulsive mobile application usage and technostress: The role of personality traits. *Online Information Review*, 41, 1-34. doi:10.1108/OIR-03-2016-0091.
- Lievaert, M., Erciyes, F., van der Veen, F. M., van de Wetering, B. J., Muris, P. y Franken, I. H. (2015). Validation of the cocaine versions of the Obsessive Compulsive Drug Use Scale and the Desires for Drug Questionnaire. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41, 358-365. doi:10.3109/00952990.2015.1043210.
- Machielsen, M., Scheltema Beduin, A., Dekker, N., Kahn, R. S., Linszen, D. H., ... Myin-Germeys, I. (2012). Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 189-195. doi:10.1177/0269881111408957.
- Machielsen, M. W., Veltman, D. J., van den Brink, W. y de Haan, L. (2018). Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. *Schizophrenia Research*, 194, 32-38. doi:10.1016/j.schres.2017.03.030.
- Martínez-González, J. M., Munera-Ramos, P. y Becoña-Iglesias, E. (2013). Drogodependientes vs. usuarios de salud mental con trastornos de personalidad: Su relación con la calidad de vida, la psicopatología en Eje I, el ajuste psicológico y dinámica familiar. *Anales de Psicología*, 29, 48-54. doi:10.6018/analesps.29.1.161901.
- Megías, A., Navas, J. F., Perandrés-Gómez, A., Maldonado, A., Catena, A. y Perales, J. C. (2018). Electroencephalographic evidence of abnormal anticipatory uncertainty processing in gambling disorder patients. *Journal of Gambling Studies*, 34, 321-338. doi:10.1007/s10899-017-9693-3.
- Méndez Gago, S., González Robledo, L., Pedrero-Pérez, E. J., Rodríguez-Gómez, R., Benítez-Robredo, M. T., Mora-Rodríguez, C. y Ordoñez-Franco, A. (2018). *Uso y abuso de las Tecnologías de la Información y la Comunicación por adolescentes: un estudio representativo de la ciudad de Madrid*. Madrid: Universidad Camilo José Cela.
- Mendoza, Y., Cuello, P. y López, V. (2016). Análisis psicométrico del inventario de sintomatología prefrontal (ISP) en sujetos adictos y no adictos. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 11, 24-29. doi:10.5839/rcnp.2016.11.01.05.
- Mokri, A. (2016). Validation for Persian versions of "Desire for Drug Questionnaire" and "Obsessive Compulsive Drug Use Scale" in heroin dependents. *Archives of Iranian Medicine*, 19, 659.
- Navas, J. F., Torres, A., Cándido, A. y Perales, J. C. (2014). ¿'Nada' o 'un poco'? ¿'Mucho' o 'demasiado'? La impulsividad como marcador de gravedad en niveles problemático y no problemático de uso de alcohol e internet. *Adicciones*, 26, 146-158. doi:10.20882/adicciones.19.
- Navas, J. F., Verdejo-García, A., López-Gómez, M., Maldonado, A. y Perales, J. C. (2016). Gambling with rose-tinted glasses on: Use of emotion-regulation strategies correlates with dysfunctional cognitions in gambling disorder patients. *Journal of Behavioral Addictions*, 5, 271-281. doi:10.1556/2006.5.2016.040.
- Norman, L. J., Taylor, S. F., Liu, Y., Radua, J., Chye, Y., De Wit, S. J., ... Mathews, C. (2018). Error processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis using statistical parametric maps. *Biological Psychiatry*, 85, 713-725. doi:10.1016/j.biopsych.2018.11.010.
- Pedrero-Pérez, E. J. (2010). Detección de adicciones comportamentales en adictos a sustancias en tratamiento. *Trastornos Adictivos*, 12, 13-18. doi:10.1016/S1575-0973(10)70005-2.
- Pedrero-Pérez, E. J., Rodríguez-Monje, M. T., Gallardo-Alonso, F., Fernández-Girón, M., Pérez-López, M. y Chicharro-Romero, J. (2007). Validación de un instrumento para la detección de trastornos de control de impulsos y adicciones: El MULTICAGE CAD-4. *Trastornos Adictivos*, 9, 269-278. doi:10.1016/S1575-0973(07)75656-8.
- Pedrero-Pérez, E. J., Rodríguez-Monje, M. T. y Ruiz-Sánchez de León, J. M. (2012). Adicción o abuso del teléfono móvil. Revisión de la literatura. *Adicciones*, 24, 139-152. doi:10.20882/adicciones.107.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Morales-Alonso, S., Pedrero-Aguilar, J. y Fernández-Méndez, L. M. (2015). Sintomatología prefrontal en la vida diaria: evaluación de cribado mediante el inventario de síntomas prefrontales abreviado (ISP-20). *Revista de Neurología*, 60, 385-393. doi:10.33588/rn.6009.2014545.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Lozoya-Delgado, P., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G., Puerta-García, C. (2011). Evaluación de los síntomas prefrontales: Propiedades psicométricas y datos normativos del cuestionario disejecutivo (DEX) en una muestra de población española. *Revista de Neurología*, 52, 394-404. doi:10.33588/rn.5207.2010731.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz Sánchez de León, J. M., Rojo Mota, G., Morales Alonso, S., Pedrero Aguilar, J., Lorenzo Luque, I. y González Sánchez, Á. (2016). Inventario de Síntomas Prefrontales (ISP): Validez ecológica y convergencia con medidas neuropsicológicas. *Revista de Neurología*, 63, 241-251. doi:10.33588/rn.6306.2016143.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., Pedrero-Aguilar, J., Morales-Alonso, S. y Puerta-García, C. (2018). Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC): Uso problemático de internet, videojuegos, teléfonos móviles, mensajería instantánea y redes sociales mediante el MULTICAGE-TIC. *Adicciones*, 30, 19-32. doi:10.20882/adicciones.806.

- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez-de-León, J.M. y Wimpenny-Tejedor, C. (2015). Dysexecutive Questionnaire (DEX): Unrestricted structural analysis in large clinical and non-clinical samples. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25, 879-894. doi:10.1080/09602011.2014.993659.
- Reneses, B., Garrido, S., Navalón, A., Martín, O., Ramos, I., Fuentes, M., ... López-Ibor, J. J. (2015). Psychiatric morbidity and predisposing factors in a primary care population in Madrid. *International Journal of Social Psychiatry*, 61, 275-286. doi:10.1177/0020764014542815.
- Rodríguez-Monje, M. T., Pedrero-Pérez, E. J. P., Fernández-Girón, M., Gallardo-Alonso, F. y Sanz-Cuesta, T. (2009). Detección precoz de conductas adictivas en atención primaria: utilización del MULTICAGE CAD-4. *Atención Primaria*, 41, 25-32. doi:10.1016/j.aprim.2008.04.004.
- Rodríguez-Monje, M. T., Pedrero-Pérez, E. J., Rodríguez-Alonso, E., Fernández-Girón, M., Pastor-Ramos, V., Mateo-Madurga, A., ... Ana Escrivá-Ferrairo, R. (2019). MULTICAGE CAD-4 for behavioral addiction screening: Structural validity after inclusion of a scale on smartphone abuse. *Anales de Psicología*, 35, 41-46. doi:10.6018/analesps.35.1.324311.
- Ruiz-Ruano, A. G., López-Salmerón, M. D. y López, J. P. (2020). Experiential avoidance and excessive smartphone use: A Bayesian approach. *Adicciones*, 32, 116-127. doi:10.20882/adicciones.1151.
- Ruiz-Sánchez de León, J. M., Pedrero-Pérez, E. J., Gálvez, S., Fernández-Méndez, L. M. y Lozoya-Delgado, P. (2015). Utilidad clínica y propiedades psicométricas del inventario de síntomas prefrontales (ISP) en el daño cerebral adquirido y las demencias degenerativas. *Revista de Neurología*, 61, 387-394. doi:10.33588/rn.6109.2015252.
- Ruiz-Sánchez de León, J.M., Pedrero-Pérez, E.J., Lozoya-Delgado, P., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G. y Puerta-García, C. (2012). Inventario de síntomas prefrontales para la evaluación clínica de las adicciones en la vida diaria: proceso de creación y propiedades psicométricas. *Revista de Neurología*, 54, 649-663. doi:10.33588/rn.5411.2012019.
- Schreiber, J. B., Nora, A., Stage, F. K., Barlow, E. A. y King, J. (2006). Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: A review. *Journal of Educational Research*, 99, 323-338. doi:10.3200/JOER.99.6.323-338.
- Trizano-Hermosilla, I. y Alvarado, J. M. (2016). Best alternatives to Cronbach's alpha reliability in realistic conditions: congeneric and asymmetrical measurements. *Frontiers in Psychology*, 7, 769. doi:10.3389/fpsyg.2016.00769.
- Van Timmeren, T., Daams, J. G., Van Holst, R. J. y Goudriaan, A. E. (2018). Compulsivity-related neurocognitive performance deficits in gambling disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 204-217. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.022.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J. y Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32, 777-810. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.11.003.
- Yang, C., Wei, W., Vrana, K. E., Xiao, Y., Peng, Y., Chen, D., ... y Wang, Z. (2016). Validation of the obsessive compulsive drug use scale (OCDUS) among male heroin addicts in China. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 14, 803-819. doi:10.1007/s11469-016-9635-9.
- Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., ... Dalglis, M. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: An international Delphi consensus study. *Addiction*, 114, 1095-1109. doi:10.1111/add.14424.
- Zsidó, A. N., Darnai, G., Inhof, O., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S. A., ... Janszky, J. (2019). Differentiation between young adult internet addicts, smokers, and healthy controls by the interaction between impulsivity and temporal lobe thickness. *Journal of Behavioral Addictions*, 8, 35-47. doi:10.1556/2006.8.2019.03.

Funcionamiento cognitivo en pacientes con trastorno por uso de alcohol que inician tratamiento ambulatorio de deshabituación alcohólica

Cognitive functioning in patients with alcohol use disorder who start outpatient treatment

ROCIO VILLA*, ASHKAN ESPANDIAN**, PILAR A. SÁIZ*,***,****,*****, MÓNICA ASTALS*****, JOANA K. VALENCIA*****, EMILIA MARTÍNEZ-SANTAMARÍA**, SANDRA ÁLVAREZ**, MARÍA PAZ GARCÍA-PORTILLA*,***,****,*****, JULIO BOBES*,***,****,*****, GERARDO FLÓREZ**,***.

* Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). España. ** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España. *** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). España. **** Área de Psiquiatría. Universidad de Oviedo. España. ***** Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). España. ***** Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. España.

Resumen

El objetivo principal del presente estudio es analizar la presencia del deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol en los pacientes con trastorno por uso de alcohol moderado o grave que demandan tratamiento de deshabituación alcohólica ambulatorio. Para ello, se comparó una muestra de 111 pacientes con trastorno por uso de alcohol activo que iniciaban tratamiento ambulatorio versus 100 controles sanos. Se compararon variables sociodemográficas y clínicas asociadas al consumo de alcohol, como el *craving* de alcohol y la impulsividad. También se empleó en la comparación una batería sistematizada de pruebas cognitivas que permitía valorar las siguientes funciones: atención, memoria anterógrada, velocidad de procesamiento, fluidez verbal, función ejecutiva y actitud implícita ante las bebidas alcohólicas. En comparación con los controles sanos, los pacientes con trastorno por uso de alcohol moderado o grave presentaban un rendimiento significativamente inferior en todas las pruebas utilizadas, y por ello en todas las funciones cognitivas evaluadas, con la excepción de dos pruebas, el *Iowa Gambling Test* y el *Implicit Association Test*. El análisis a través de una matriz de correlaciones del grupo de pacientes indica que los pacientes que refieren más impulsividad y un consumo abusivo de alcohol más crónico y con más adicción son los que presentan un mayor deterioro en su función cognitiva. El daño cognitivo asociado al consumo de alcohol se distribuyó de forma heterogénea entre los pacientes. El presente estudio confirma la presencia del deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol en los pacientes que demandan tratamiento ambulatorio. **Palabras clave:** Alcoholismo; Trastorno por uso de alcohol; Impulsividad; Daño cerebral asociado al consumo de alcohol; Función ejecutiva.

Abstract

The main objective of the present study is to analyze the presence of cognitive impairment associated with alcohol consumption in patients with moderate or severe alcohol use disorder seeking outpatient treatment for their dependence. To do this, we compared a sample of 111 patients with active alcohol use disorder who initiated ambulatory treatment with 100 healthy controls. We compared sociodemographic and clinical variables associated with alcohol consumption, such as alcohol craving and impulsivity. A systematized battery of cognitive tests was also used in the comparison, which allowed the evaluation of the following functions: Attention, anterograde memory, processing speed, verbal fluency, executive function and implicit attitude towards alcoholic beverages. Compared with healthy controls, patients with moderate or severe alcohol use disorder performed significantly worse in all tests used, and therefore in all cognitive functions evaluated, but for two tests, the *Iowa Gambling Test* and the *Implicit Association Test*. The analysis through a correlation matrix of the patient group indicates that patients who report more impulsivity and more chronic alcohol abuse and with more addiction are those who suffer greater deterioration in their cognitive function. Cognitive damage associated with alcohol consumption was distributed heterogeneously among patients. The present study confirms the presence of cognitive deterioration associated with alcohol consumption in patients seeking outpatient treatment.

Keywords: Alcoholism; Alcohol use disorder; Impulsivity; Alcohol related brain damage; Executive function.

Recibido: Abril 2019; Aceptado: Mayo 2019.

Enviar correspondencia a:

Gerardo Flórez. Unidad de Conductas Adictivas, Hospital Santa María Nai, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ramón Puga 52-56, 32005, Ourense.
E-mail: gerardof@mundo-r.com.

No hay duda de que el consumo crónico abusivo de alcohol daña el tejido cerebral y con ello deteriora la función cognitiva (Draper, Karmel, Gibson, Peut y Anderson, 2011; Erdozain et al., 2014; Florez, Espandian, Villa y Saiz, 2019; Hayes, Demirkol, Ridley, Withall y Draper, 2016; Laramée et al., 2015; Ridley, Draper y Withall, 2013; Sachdeva, Chandra, Choudhary, Dayal y Anand, 2016; Stavro, Pelletier y Potvin, 2013; Wollenweber et al., 2014). Este Daño Cerebral Asociado al Consumo de Alcohol (sus siglas en inglés son ARBD: *Alcohol-Related Brain Damage*) tiene como origen dos mecanismos tóxicos que actúan de forma combinada (Moretti, Caruso, Dal Ben, Gazzin y Tiribelli, 2017): por un lado, el efecto neurotóxico directo del etanol, mediado, principalmente, por una excitotoxicidad glutamatérgica (Stavro et al., 2013; Wollenweber et al., 2014); y, por otro lado, el daño asociado al déficit de tiamina que da lugar al Síndrome de Wernicke / Korsakoff (Galvin et al., 2010; Maharasingam, Macniven y Mason, 2013; Stavro et al., 2013). Estos dos mecanismos se combinan en los pacientes que presentan ARBD de una forma dimensional, es decir, el daño cerebral, y con ello el deterioro cognitivo que producen, puede ser desde leve hasta entrar en el rango de demencia (Moretti et al., 2017; Ridley et al., 2013; Zahr y Pfefferbaum, 2017). La presencia del ARBD está muy extendida entre los pacientes con trastorno por uso de alcohol, detectándose hasta en un 78% de las autopsias realizadas a estos pacientes (Ridley et al., 2013). El ARBD se caracteriza por una marcada atrofia cerebral generalizada producida por una destrucción neuronal y un daño en la sustancia blanca (Ridley et al., 2013; Stavro et al., 2013). Las siguientes áreas cerebrales parecen estar especialmente comprometidas en el ARBD (Zahr y Pfefferbaum, 2017): la sustancia blanca del Córtex Prefrontal, el Cuerpo Caloso y el Cerebelo; y la sustancia gris en el Córtex Prefrontal, el Hipotálamo y el Cerebelo.

Este daño cerebral trae consigo la presencia de alteraciones especialmente intensas en las siguientes funciones cognitivas (Aharonovich et al., 2018; Hagen et al., 2016; Hayes et al., 2016; Horton, Duffy, Hollins Martin y Martin, 2015; Maharasingam et al., 2013): memoria anterógrada, función ejecutiva (toma de decisiones, orientación temporal, juicios emocionales y fluencia verbal) y tareas visuoespaciales. La memoria de trabajo y el tiempo de latencia están generalmente alterados. En cada paciente el ARBD se presentará con un perfil de deterioro cognitivo diferente en intensidad y extensión en función distintas variables. Lo fundamental es la duración e intensidad del consumo de alcohol, especialmente los episodios de *Binge Drinking*, que darán lugar a una combinación específica de daño directo y déficit de tiamina (Golpe, Isorna, Barreiro, Brana y Rial, 2017; Hagen et al., 2016; Hayes et al., 2016; Horton et al., 2015). Pero la manifestación de este deterioro cognitivo también se verá modulado por otras variables (Hayes

et al., 2016; Ridley et al., 2013; Sachdeva et al., 2016): las mujeres son más vulnerables a los efectos neurotóxicos del etanol, el nivel educativo alcanzado contrarresta el deterioro, la presencia de otros trastornos psiquiátricos (algunos, como la depresión, con un alta comorbilidad con el trastorno por uso de alcohol (Briere, Rohde, Seeley, Klein y Lewinsohn, 2014; Shoval et al., 2014)), el consumo de otros tóxicos y el daño vascular o el traumatológico empeoran el deterioro.

Es importante destacar que la afectación que el ARBD produce en las áreas cerebrales que controlan los impulsos, la atención y la memoria implicará que estos pacientes sean más vulnerables a la adicción al alcohol al ser menos capaces de controlar el impulso de beber alcohol pese a sus consecuencias negativas (Carmona-Perera, Sumarroca-Hernandez, Santolaria-Rossell, Perez-Garcia y Reyes Del Paso, 2019; Koob, 2003; Koob y Volkow, 2010; Mujica-Parodi, Carlson, Cha y Rubin, 2014; Volkow, Koob y McLellan, 2016).

En conjunto, el deterioro cognitivo del ARBD, y sus implicaciones en las actividades diarias de los pacientes afectados, es menor que el que producen los procesos degenerativos o de daño vascular en el cerebro, sobre todo a nivel del lenguaje (Horton et al., 2015). Además, el deterioro se detiene con la abstinencia, e incluso se revierte de forma parcial, de nuevo de forma variable para cada paciente, si dicha abstinencia se consolida. Se estima que se precisa al menos de un año de abstinencia para consolidar la mejoría, siendo la afectación en la memoria anterógrada la más resistente a la mejoría (Sachdeva et al., 2016).

Pese a la alta prevalencia del ARBD los estudios realizados hasta la fecha indican que tanto los servicios de Atención Primaria como las unidades específicas de atención a pacientes con trastorno por uso de alcohol no tienen por rutina valorar el deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol (Aharonovich et al., 2018; Draper et al., 2011; Hagen et al., 2016; Rehm et al., 2015a; Rehm et al., 2015b; Rehm, Rehm, Shield, Gmel y Gual, 2013; Rehm, Shield, Gmel, Rehm y Frick, 2013). Este escenario clínico es especialmente preocupante ya que las funciones cognitivas afectadas son de vital importancia a la hora de que el paciente pueda completar con éxito una desintoxicación / deshabituación alcohólica (Litten et al., 2015). Si la atención, la memoria, y la capacidad de planificación se viesen afectadas sería difícil que el paciente en tratamiento ambulatorio pueda seguir las directrices médicas y terapéuticas sin apoyo. Además, la mejoría significativa en estas funciones cognitivas tarda en producirse y no estará presente en los momentos iniciales críticos para consolidar la abstinencia (Sachdeva et al., 2016).

El objetivo del presente estudio es mejorar el conocimiento que en la actualidad hay sobre las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con trastorno por uso de alcohol que acuden demandando tratamiento para

dejar de consumirlo. Para ello un grupo de estos pacientes será comparado con otro de población normativa sin problemas con el alcohol. La hipótesis principal del presente estudio es que el grupo de pacientes manifestará disfunciones cognitivas severas al compararse con el grupo control que disminuyen las posibilidades de éxito de un programa de deshabituación alcohólica ambulatorio.

Material y Métodos

Participantes

La muestra final estaba compuesta por 100 controles sanos y 111 pacientes con trastorno por uso de alcohol activo en el momento del reclutamiento. Los participantes fueron reclutados en tres dispositivos sanitarios: el Centro de Salud Mental La Calzada de Gijón (Área de Salud V de Asturias), la Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Ourense y el Instituto de NeuroPsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron: ser mayor de 18 años; cumplir criterios DSM-5 de trastorno por uso de alcohol moderado o grave, presentar a lo largo del último mes un consumo de alcohol superior a 60 gramos de etanol por día en varones y a 40 gramos de etanol por día en mujeres; expresar un claro deseo de controlar su consumo de alcohol; sin historia de tentativas suicidas y sin historia de Episodios Depresivos (uni o bipolares), con una puntuación en la Hamilton Depression Rating Scale (HMDRS) en el momento de la evaluación inferior a 5; aceptar participar en el estudio y firmar el correspondiente consentimiento informado.

Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: ser mayor de 18 años; no tener historia personal de ningún trastorno mental; no tener antecedentes familiares de trastorno por uso de alcohol, depresión mayor y/o tentativa suicida / suicidio consumado; presentar a lo largo del último mes un consumo de alcohol no superior a 30 gramos de etanol por día; aceptar participar en el estudio y firmar el correspondiente consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: ser menor de 18 años; presentar patología orgánica o psiquiátrica (según el DSM-5) que a juicio de los investigadores impida la participación en el presente estudio, esto incluye los trastornos por uso de sustancias con la excepción del alcohol en el grupo de pacientes y el tabaco para ambos grupos; no aceptar participar en el estudio y firmar el correspondiente consentimiento informado. Investigadores cualificados entrevistaron a todos los candidatos a participar en el estudio para comprobar que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión.

Los controles se obtuvieron a través del personal de los centros y de los acompañantes de los pacientes. Fueron emparejados a los pacientes según criterios sociodemográficos.

Todos los participantes fueron informados exhaustivamente acerca de la naturaleza y características del estudio y dieron su consentimiento a participar por escrito. A todos ellos se les entregó una tarjeta regalo de 50 euros por su participación en el estudio. El estudio se aplicó siguiendo las directrices éticas y legales sobre la protección de datos personales y estudios con humanos, cumpliendo las directrices de la Declaración de Helsinki (Rickham, 1964). El estudio fue aprobado por los siguientes Comités de Ética de la Investigación: Pontevedra – Vigo – Ourense (2016-313), Principado de Asturias (2017-06), y Parc de Salut Mar (2017/7221/I).

Procedimiento

El diseño es transversal con una comparativa caso - control. El primer paso fue la evaluación de todos los participantes para comprobar que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. A continuación, se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas. Finalmente se procedió a cumplimentar la batería de pruebas cognitivas. Para completar todo el protocolo se utilizó una media de 3 sesiones no distanciadas entre sí más de 72 horas.

Variables

A través de un cuestionario ad-hoc se recogieron las siguientes variables sociodemográficas y de consumo: sexo, edad, estado civil, convivencia, nivel educativo, situación laboral, edad de inicio del consumo de alcohol y tabaco, consume de alcohol y tabaco durante el último mes, edad de inicio de la dependencia al alcohol (casos), historia familiar de alcoholismo.

Variables clínicas recogidas a través de cuestionarios: para valorar la presencia de depresión como criterio de exclusión se usó la Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17) (Bech, 1990); para valorar la impulsividad se utilizó la Barratt Impulsiveness Scale – 11 (BIS-11) (Patton, Stanford y Barratt, 1995); y para valorar el Trastorno por uso de Alcohol se recurrió a la Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton, 2000).

La batería cognitiva utilizada para obtener las variables neuropsicológicas se recoge en la Tabla 1. Las pruebas utilizadas fueron: para medir el Cociente Intelectual (CI) global las pruebas del WAIS-III Búsqueda de Símbolos y Aritmética (Hagen et al., 2016); para medir la Atención el Test de Atención D2 (Steinborn, Langner, Flehmig y Huestegge, 2018); para medir la Memoria el California Verbal Learning Test (CVLT) (Elwood, 1995) y las pruebas del WAIS Clave de Números y Amplitud de Memoria de Dígitos (Hagen et al., 2016); para medir la Función Ejecutiva el FAS y categoría semántica de animales (del Ser Quijano et al., 2004), el Test de Stroop (SCWT) (Scarpina y Tagini, 2017), el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Nyhus y Barcelo, 2009), y el Iowa Gambling Test (IGT) (Steingrover, Wetzels, Horstmann, Neumann y Wagenmakers,

Tabla 1. *Batería de pruebas neuropsicológicas.*

Prueba neuropsicológica	Función principal evaluada	Características
Busqueda de símbolos (del WAIS-III)	Velocidad de procesamiento (CI)	Mide la capacidad de identificar con rapidez la presencia de figuras en una serie. No verbal.
Aritmética (del WAIS-III)	Razonamiento abstracto (CI)	Mide la resolución mental de problemas aritméticos en tiempo límite. Verbal.
Test de Atención D2	Atención sostenida / inhibición de la respuesta (Atención)	Mide la habilidad para centrarse en estímulos visuales relevantes e ignorar los irrelevantes. No verbal.
California Verbal Learning Test (CVLT)	Recuerdo inmediato, diferido e identificación (Memoria)	Mide la capacidad para recordar listas de palabras a lo largo de varios intentos, sin y con interferencias. Verbal.
Clave de números (del WAIS-III)	Memoria de trabajo (Memoria)	Mide la rapidez para convertir números en símbolos según una secuencia establecida. No verbal.
Amplitud de memoria de dígitos (del WAIS-III)	Memoria a corta plazo (Memoria)	Mide la capacidad para recordar y seguir una secuencia de números. Verbal.
FAS y categoría semántica de animales	Fluidez verbal (Función ejecutiva)	Mide la capacidad para generar listas de palabra por categorías. Verbal.
Test de Stroop (SCWT)	Atención dividida y resistencia ante interferencias (Función ejecutiva)	Mide la capacidad para el reconocimiento de colores. No verbal.
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva (Función ejecutiva)	Mide la capacidad de selección de tarjetas en función de categorías. No verbal.
Iowa Gambling Test (IGT)	Toma de decisiones y flexibilidad cognitiva (Función ejecutiva)	Mide la capacidad de selección de estímulos en función de recompensas a corto y largo plazo. No verbal.
Implicit Association Test (IAT)	Actitud implícita ante un estímulo (Procesamiento automático)	Mide la rapidez a la hora de emparejar palabras en función de actitudes implícitas relacionadas con el alcohol. No verbal.

2013); y para medir el Procesamiento Automático el Implicit Association Test (IAT) adaptado para el consumo de alcohol (Ostafin, Marlatt y Greenwald, 2008).

Análisis de datos

Las comparaciones de las variables continuas entre los dos grupos objeto de estudio se realizó por medio del test t de Student, mientras que el análisis de las diferencias existentes en la distribución de las variables categóricas entre ambos grupos se efectuó por medio del test de Chi-cuadrado. También se compararon las variables clínicas y las cognitivas mediante una matriz de correlaciones. Se escogió un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

La Tabla 2 muestra la distribución de las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra, indicando en que variables hay diferencias significativas entre los pacientes y los controles sanos.

Variables Sociodemográficas (Tabla 2)

No existen diferencias significativas con respecto a las variables que pueden ejercer un sesgo en lo que a la valoración cognitiva y el deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol se refiere: edad, sexo y años de estudios completados. Sin embargo, el trastorno por uso de alcohol sí impli-

ca la presencia de diferencias significativas con respecto a las siguientes variables clínicas y sociodemográficas: una mayor frecuencia entre los controles a tener pareja ($X^2 = 4,48$, $p = 0,035$), y a vivir con algún familiar ($X^2 = 12,385$, $p = 0,002$), y a estar activos laboralmente ($X^2 = 36,828$, $p < 0,001$).

Variables relacionadas con el consumo de alcohol, de tabaco y con la impulsividad (Tabla 2)

EL trastorno por uso de alcohol implicaba la presencia de diferencias significativas en lo referente a las siguientes variables: mayor impulsividad medida a través de la BIS (BIS-11 cognitivo ($t = -3,60$, $p < 0,001$), BIS-11 motor ($t = -3,02$, $p = 0,003$), BIS-11 no planificado ($t = -3,35$, $p = 0,001$), BIS-11 total ($t = -4,04$, $p < 0,001$)), un consumo de alcohol más patológico medido con la OCDS (OCDS - Obsesivo ($t = -14,18$, $p < 0,001$), OCDS - Impulsivo ($t = -22,95$, $p < 0,001$), OCDS - Total ($t = -21,23$, $p < 0,001$), una edad más precoz en el inicio del consumo de tabaco ($t = 3,96$, $p < 0,001$) y un mayor consumo de cigarrillos por día (UBEs) ($t = -14,8$, $p < 0,001$), un mayor número de familiares afectados por el consumo de alcohol ($t = -4,73$, $p < 0,001$).

Variables cognitivas (Tabla 3)

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en cada grupo con respecto a las variables neuropsicológicas

Tabla 2. Variables sociodemográficas y relacionadas con el consumo de alcohol.

	Controles (100)		Casos (111)		Total (211)		p
	media	DS	media	DS	media	DS	
Edad	48,66	9,569	49,07	8,405	48,88	8,956	0,741
Edad inicio de consumo de alcohol	18,21	6,414	17,21	4,226	17,56	5,114	0,274
UBEs día durante el último mes	0,53	0,688	9,613	6,426	5,308	6,521	<0,001
Edad de inicio de consumo de nicotina	18,1	4,687	14,16	7,541	15,42	6,996	<0,001
Cigarrillos fumados por día durante el último mes	3,75	6,722	9,811	10,338	6,938	9,3	<0,001
Años de estudios completados	12,76	2,417	13,3	2,881	13,04	2,679	0,142
Familiares afectados por el alcohol	0,27	0,566	0,973	1,449	0,6398	1,172	<0,001
BIS11- Cognitivo	14,85	5,809	18,58	9,038	16,81	7,885	<0,001
BIS11- Motor	13,82	6,327	16,59	7,03	15,28	6,833	0,003
BIS11- No planificado	16,28	6,482	19,72	8,379	18,09	7,717	0,001
BIS-Total	44,99	15,54	55,09	20,67	50,3	19,06	<0,001
OCDS- Obsesivo	0,06	0,371	6,5135	4,78	3,455	4,74	<0,001
OCDS-Impulsivo	0,72	1,349	10,703	4,356	5,972	5,98	<0,001
OCDS-Total	0,79	1,559	17,207	7,981	9,427	10,101	<0,001
Edad de inicio de la dependencia al alcohol			33,362	9,148			
GOT			38,53	25,44			
GPT			37,02	20,37			
GGT			130,4	167,5			
VCM			95	6,363			
Sexo (%varones)		74%		78,37%		76,30%	0,4551
Estado civil (%casados - pareja de hecho)		56%		41,44%		48,34%	0,035
Convivencia (% solo)		20%		24,32%		22,27%	0,002
Situación laboral (%activos)		80%		39,63%		58,76%	<0,001

Nota. DS: Desviación estándar; UBE: Unidad de Bebida Estandar; BIS: Barratt Impulsiveness Scale; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; GOT: Glutamato Oxalacetato Transaminasa; GPT: Glutamato Piruvato Transaminasa; GGT: Gamma Glutamyl Transferasa; VCM: Volumen Corpuscular Medio.

obtenidas a través de las distintas pruebas cognitivas realizadas. En todas las pruebas se obtuvieron resultados significativos que indicaban una mejor función cognitiva en el grupo control, con la excepción del IGT y del IAT, en estas dos pruebas no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

También se realizó un estudio de correlaciones para estudiar cómo influyen las variables relacionadas con el consumo de alcohol y la impulsividad con las pruebas cognitivas en el grupo de pacientes. En la tabla 4 se presentan las correlaciones que fueron significativas. Se observó que las variables que se relacionan con el consumo crónico de alcohol (Años de dependencia al alcohol, Porcentaje de vida con Dependencia al Alcohol, OCDS y BIS) correlacionaban de forma más intensa con una peor función cognitiva en comparación con las variables que se relacionan con el consumo agudo de alcohol (UBEs, GOT,GPT, GGT y VCM).

En la Tabla 5 se presenta una matriz de correlaciones entre las variables relacionadas con el consumo de alcohol y la impulsividad en la valoración basal de los pacientes. Se observó una correlación positiva significativa entre el BIS y el OCDS, y entre las variables analíticas relacionadas con el consumo de alcohol (GOT,GPT,GGT y VCM) y con las UBEs.

Discusión

En el presente estudio, se comparó el rendimiento cognitivo, utilizando una batería sistematizada de pruebas verbales y no verbales, de un grupo de pacientes con trastorno por uso de alcohol que demandan tratamiento de deshabituación frente a un grupo de voluntarios sanos, emparejados para las principales variables sociodemográficas que influyen en la capacidad cognitiva (edad, sexo y años de estudios completados). Tal y como era de esperar, y confir-

Tabla 3. Comparación de las pruebas neuropsicológicas entre los controles y los pacientes en la valoración basal.

	Controles (DS) N = 100	Casos (DS) N = 111	P
CI			
BÚSQUEDA SÍMBOLOS Aciertos	30,78 (8,33)	23,95 (7,45)	< 0,001
BÚSQUEDA SÍMBOLOS Errores	0,95 (1,30)	1,54 (1,88)	0,008
BÚSQUEDA SÍMBOLOS Puntuación directa	29,57 (9,31)	22,00 (7,69)	< 0,001
BÚSQUEDA SÍMBOLOS Puntuación estándar	10,46 (3,12)	8,10 (2,83)	< 0,001
ARITMÉTICA Puntuación directa	13,79 (3,93)	11,32 (3,21)	< 0,001
ARITMÉTICA Puntuación estándar	10,70 (3,53)	8,43 (3,06)	< 0,001
Atención			
D2	163,7 (43,2)	113,0 (44,5)	< 0,001
Memoria			
CVLT-A1 primero intento	6,91 (2,75)	5,77 (1,92)	0,001
CVLT-A5 quinto intento	13,38 (2,51)	11,26 (2,93)	< 0,001
CVLT-AToT total de intentos	53,20 (9,80)	45,8 (11,6)	< 0,001
CVLT-Libre inmediato	12,31 (2,82)	9,77 (3,32)	< 0,001
CVLT-Libre demorado	12,98 (2,90)	10,32 (3,35)	< 0,001
CVLT-Guiado	13,64 (2,70)	11,42 (2,38)	< 0,001
CVLT-Reconocimiento	15,34 (1,08)	14,20 (2,12)	< 0,001
CLAVE NÚMEROS Aciertos	63,10 (19,10)	46,4 (15,8)	< 0,001
CLAVE NÚMEROS Puntuación estándar	10,26 (3,26)	7,34 (2,86)	< 0,001
DÍGITOS Directo	9,33 (2,10)	8,11 (2,21)	< 0,001
DÍGITOS Inverso	8,07 (2,18)	6,71 (2,01)	< 0,001
DÍGITOS Creciente	8,19 (2,33)	6,64 (2,27)	< 0,001
DÍGITOS Total	25,54 (5,39)	21,42 (5,57)	< 0,001
Función Ejecutiva			
FAS Correctos Puntuación Directa	36,5 (11,7)	27,3 (11,3)	< 0,001
FAS Errores perseveración	0,81 (1,28)	0,78 (1,53)	0,893
FAS Errores intrusión	0,23 (0,633)	0,64 (1,03)	0,001
FAS Errores derivación	0,48 (1,14)	0,577 (0,949)	0,507
ANIMALES Puntuación Directa	21,56 (6,23)	17,14 (4,77)	< 0,001
SCWT prop correct	0,9466 (0,0705)	0,887 (0,115)	< 0,001
SCWT mean RTCC	1972 (1288)	2654 (1610)	0,001
SCWT mean RTCI	1874 (1170)	3033 (2635)	< 0,001
SCWT mean RTCCO	2349 (1921)	3179 (2958)	0,016
SCWT PROPCC	1776 (188)	1459 (1822)	0,133
SCWT_PROPCI	0,9857 (0,0861)	0,846 (0,255)	< 0,001
SCWT_PROPCCO	0,883 (0,179)	0,846 (0,255)	0,255
SCWT mean RT	49 (351)	1181 (1633)	< 0,001
WCST Categorías completadas	4,59 (1,98)	3,08 (2,04)	< 0,001
WCST Aciertos	70,7 (11,3)	67,2 (13,4)	0,042
WCST Errores	36,1 (23,3)	54,0 (21,0)	< 0,001
WCST SUMPE	6,77 (3,08)	7,3 (11,0)	0,641
WCST PE	30,2 (21,2)	17,0 (18,2)	< 0,001
WCST PR	9,48 (4,41)	9,3 (13,6)	0,882
WCST SFMS	0,90 (1,22)	1,03 (1,28)	0,462

WCST			
TRIAL FIRST	22,6 (26,7)	30,3 (34,3)	0,07
WCST CI	18,4 (16,8)	22,6 (19,4)	0,096
WCST FI	25,4 (16,2)	33,2 (20,1)	0,002
WCST NI	28,5 (22,9)	31,6 (26,3)	0,36
WCST C2	15,8 (15,3)	32 (176)	0,348
WCST DIFFC1F1	-1315 (13095)	-9,5 (30,3)	0,321
WCST DIFFF1N1	-1,7 (28,3)	1,5 (36,4)	0,466
WCST DIFFN1C2	12,2 (24,7)	16,7 (29,1)	0,234
WCST DIFFC2F2	-0,2 (21,4)	1,7 (22,8)	0,527
IGT Total	2039 (964)	1836 (822)	0,104
IGT CA	49,9 (16,1)	46,5 (15,5)	0,125
IGT CDA	50,1 (16,1)	53,5 (15,5)	0,125
IGT NET 5 AD	10,56 (4,85)	9,72 (4,60)	0,2
IGT NET 5DIS	9,44 (4,85)	10,28 (4,60)	0,2
Procesamiento automático			
IAT	-0,569 (0,515)	-0,483 (0,480)	0,215

Nota. DS: Desviación Estandar; SCWT: prop correct: Proporción de respuestas totales correctas; mean RTCC: Latencia media de respuesta correctas congruentes; mean RTCI: Latencia media de respuestas correctas incongruentes; mean RTCCO: Latencia media de respuestas correctas; PROPCC: Proporción de respuestas correctas congruentes; PROPCI: Proporción de respuestas correctas incongruentes; PROPCCO: Proporción de respuestas correctas; mean RT: Latencia media de respuestas totales correctas; IGT: Total: Puntuación total conseguida; CA: Respuestas correctas; CDA: Respuestas incorrectas; NET 5 AD: Respuestas correctas en las últimas 20 selecciones; NET 5 DIS: Respuestas incorrectas en las últimas 20 selecciones; WCST: SUMPE: Suma de todos los ensayos incorrectos con errores; PE: Porcentaje de errores perseverativos; PR: Porcentaje de perseveraciones en la pruebas; SFMS: Número total de ocasiones en que se selecciona una carta incorrecta; TRIAL FIRST: Número de ensayos necesarios para completar la primera categoría después de hacer al menos 5 correctas; CI: Porcentaje de errores en la primera categoría de color; NI: porcentaje de errores en la primera categoría de número; FI: porcentaje de errores en la primera categoría de forma; C2: porcentaje de error en la segunda categoría de color; DIFF: Diferencia en los porcentajes de errores entre categorías adyacentes.

mando la hipótesis principal, el grupo de pacientes presentó déficits significativos con respecto a los voluntarios sanos en casi la totalidad de las pruebas. Tanto la atención y la velocidad de procesamiento, como la memoria anterógrada y la de trabajo, como la función ejecutiva (fluidez verbal, resistencia a la interferencia, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva) se encontraban alteradas de forma significativa en los pacientes. De hecho, sólo en dos pruebas, IGT e IAT, no se encontraron diferencias significativas. Estos hallazgos confirman los resultados obtenidos con anterioridad en estudios de neuroimagen y neuropatología que indican la presencia de un daño difuso en todo el cerebro, pero con afectación más severa del Córtex Prefrontal, el Hipotálamo y el Cerebelo (Erdozain et al., 2014; Hayes et al., 2016; Zahr y Pfefferbaum, 2017), y son similares a los obtenidos por otros estudios en los que se ha analizado la función cognitiva en pacientes con trastorno por uso de alcohol versus población control (Aharonovich et al., 2018; Romero-Martínez, Vitoria-Estruch y Moya-Albiol, 2020).

Como grupo, los pacientes eran conscientes de su mayor impulsividad e incapacidad para la planificación, tal y como reflejan los resultados obtenidos en el BIS-11. Además, estas alteraciones cognitivas, unidas a las consecuencias negativas que implica la intoxicación alcohólica, afectan a la capacidad de integración sociofamiliar de los pacientes. Los resultados indican que los pacientes tienden más a carecer

de pareja estable, a vivir en soledad y a no estar activos laboralmente. Por si esto fuera poco, su salud física está más comprometida, no sólo debido al consumo abusivo de alcohol, sino también al presentar un consumo superior de tabaco, que ha estado presente durante más años. Ciertamente que, en la adicción al tabaco de los pacientes con trastorno por uso de alcohol, no sólo la impulsividad y la falta de función ejecutiva ejercen un papel en el mantenimiento de la misma, otros factores genéticos, neurobiológicos y ambientales también ejercen un papel determinante, pero sin duda contribuyen de forma significativa (Koob, 2003; Koob y Volkow, 2010; Volkow et al., 2016).

No se observó que ninguna variable relacionada con el IGT permitiera discriminar entre pacientes y controles sanos. Aunque inicialmente diversos estudios encontraron diferencias significativas en esta prueba que mide funciones cognitivas como la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones, lo cierto es que el grueso de la investigación más reciente indica que esta prueba tiene poca capacidad discriminativa a la hora de distinguir a los pacientes con trastorno por uso de alcohol frente a los controles sanos (Hagen et al., 2016). Básicamente, la correcta realización de la prueba exige de una función cognitiva excelente. Es por esto, que los resultados que obtiene un grupo control representativo y bien pareado con el grupo de pacientes como el nuestro son mediocres. El análisis de las variables

Tabla 4. *Correlaciones significativas entre las variables relacionadas con el consumo de alcohol y la impulsividad y las variables cognitivas en el grupo de pacientes.*

Variables consumo de alcohol / impulsividad	Variables cognitivas con correlación significativa
Años de dependencia al alcohol	D2 (-0,2, p= 0,032) CVLT A5 (-0,28, p = 0,0029) CVLT ATOT (-0,23, p = 0,013) CVLT Libre inmediato (-0,27, P = 0,004) CVLT Libre demorado (-0,21, P = 0,0027) Búsqueda de Símbolos Aciertos (-0,31, P = 0,0007) Búsqueda de Símbolos Puntuación total (-0,28, P = 0,0024) Aritmética Puntuación Estándar (-0,25, P = 0,0063) WCST SUMPE (0,23, P = 0,012).
Porcentaje de vida con Dependencia al alcohol	CVLT A5 (-0,19, p = 0,004) CVLT Libre inmediato (-0,19, p = 0,036) Búsqueda de Símbolos Aciertos (-0,23, p = 0,014) Búsqueda de Símbolos Puntuación Total (-0,22, p = 0,018) Búsqueda de Símbolos Puntuación Estándar (-0,19, p = 0,046) WCST SUMPE (0,19, p = 0,036) IAT (0,21, p = 0,025)
UBEs	Aritmética Puntuación Estándar (-0,20, p = 0,033)
GOT	No se encontró ninguna correlación significativa
GPT	SWCT PROPC (-0,21, p = 0,024)
GGT	No se encontró ninguna correlación significativa
VCM	Aritmética Puntuación Directa (-0,19, p = 0,038) Aritmética Puntuación Estándar (-0,20, p = 0,0036)
OCDS-Obsesivo	Animales Puntuación Directa (0,18, p = 0,049) WCST Aciertos (-0,18, p = 0,049)
OCDS-Impulsivo	Búsqueda de Símbolos Puntuación Estándar (-0,29, p = 0,0019) WCST Categorías completadas (-0,20, p = 0,027) WCST Aciertos (-0,26, p = 0,0046) WCST Errores (0,26, p = 0,0048) WCST DIFF2N2 (-0,22, p = 0,019)
OCDS-Total	Búsqueda de Símbolos Puntuación Estándar (-0,25, p = 0,0075) IGT CA (0,20, p = 0,03) IGT CDA (-0,26, p = 0,03) WCST Aciertos (-0,26, p = 0,0054) WCST Errores (0,25, p = 0,0084) WCST DIFF2N2 (-0,21, p = 0,023) IAT (0,18, p = 0,048)
BIS-Cognitivo	CVLT Guiado (0,19, p = 0,038) SCWT mean RTCC (-0,29, P = 0,001) SCWT mean RTCI (-0,23, p = 0,012) SCWT PROPCI (0,23, p = 0,012) SCWT mean RT (-0,3, p = 0,0012) FAS Correctos Puntuación Directa (-0,2, p = 0,032) Dígitos Inverso (-0,24, p = 0,009) Dígitos Creciente (-0,31, p = 0,0008) Dígitos Total (-0,24, p = 0,01) WCST Categorías completadas (-0,31, p = 0,0009) WCST Aciertos (-0,39, p <0,001) WCST Errores (0,36, p <0,001)
BIS-Motor	SCWT mean RTCI (-0,25, p = 0,007) SCWT PROPCI (0,19, p = 0,042) SCWT mean RT (-0,38, p <0,001) FAS Correctos Puntuación Directa (-0,2, p = 0,032) WCST Categorías completadas (-0,24, p = 0,0088) WCST Aciertos (-0,26, p = 0,0056) WCST Errores (0,35, p = 0,0065) WCST FI (-0,3, p = 0,0011) WCST DIFF1N1 (-0,22, p = 0,019)
BIS-No planificado	SWCT mean RTCC (-0,33, p = 0,0004) SWCT mean RTCI (-0,31, p = 0,0008) SCWT PROPCI (0,23 p = 0,011) SCWT mean RT (-0,38, p <0,001) Dígitos Creciente (-0,18, p = 0,047)

	WCST Categorías completadas (-0,38, p<0,001) WCST Aciertos (-0,45, p<0,001) WCST Errores (0,40, p<0,001) WCST C1 (-0,25 p = 0,008) WCST F1 (-0,28 p = 0,002) WCST C2 (-0,2 p = 0,033) WCST DIFF1N1 (-0,23, p = 0,019) WCST DIFF2N2 (-0,18, p = 0,0029) IAT (0,20, p = 0,047).
BIS-Total	SCWT mean RTCC (-0,31, p = 0,0007) SWCT mean RTCI (-0,30, p = 0,001) SCWT mean RT (-0,30, p<0,001) FAS Correctos Puntuación Directa (-0,21, p = 0,024) Dígitos Inverso (-0,19, p = 0,044) Dígitos Creciente (-0,25, p = 0,0065) Dígitos Total (-0,22, p = 0,02) WCST Categorías completadas (-0,36, p<0,001) WCST Aciertos (-0,45, p<0,001) WCST Errores (0,40, p<0,001) WCST C1 (-0,20, p = 0,0034) WCST F1 (-0,27, p = 0,003) WCST DIFF1N1 (-0,23, p = 0,014) WCST DIFF2N2 (-0,18, p = 0,047) IAT (0,20, p = 0,031)

Nota. UBE: Unidad de Bebida Estandar; BIS: Barratt Impulsiveness Scale; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; GOT: Glutamato Oxalacetato Transaminasa; GPT: Glutamato Piruvato Transaminasa; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; VCM: Volumen Corpuscular Medio; SCWT: prop correct: Proporción de respuestas totales correctas; mean RTCC: Latencia media de respuesta correctas congruentes; mean RTCI: Latencia media de respuestas correctas incongruentes; mean RTCCO: Latencia media de respuestas correctas; PROPCC: Proporción de respuestas correctas congruentes; PROPCI: Proporción de respuestas correctas incongruentes; PROPCCO: Proporción de respuestas correctas; mean RT: Latencia media de respuestas totales correctas; WCST: SUMPE: Suma de todos los ensayos incorrectos con errores; PE: Porcentaje de errores perseverativos; PR: Porcentaje de perseveraciones en la pruebas; SFMS: Número total de ocasiones en que se selecciona una carta incorrecta; TRIAL FIRST: Número de ensayos necesarios para completar la primera categoría después de hacer al menos 5 correctas; CI: Porcentaje de errores en la primera categoría de color; NI: porcentaje de errores en la primera categoría de número; FI: porcentaje de errores en la primera categoría de forma; C2: porcentaje de error en la segunda categoría de color; DIFF: Diferencia en los porcentajes de errores entre categorías adyacentes.

Tabla 5. Matriz de correlaciones entre las variables relacionadas con el consumo de alcohol y la impulsividad en la valoración basal de los pacientes.

	Años	%	UBEs	GOT	GPT	GGT	VCM	BIS 11 C	BIS 11 M	BIS 11 N	BIS 11 T	OCDS O	OCDS C	OCDS T
Años	1	0,904**	-0,034	-0,016	-0,057	0,080	0,207*	-0,158	-0,183	0,002	-0,121	-0,034	0,008	-0,009
%		1	0,0161	-0,019	-0,040	0,053	0,175	-0,091	-0,091	0,118	-0,011	-0,003	0,097	0,055
UBEs			1	0,246*	0,144	0,232*	0,149	0,146	0,192*	0,222*	0,200*	0,213*	0,298*	0,288*
GOT				1	0,710**	0,535**	0,248*	-0,133	-0,082	-0,109	-0,152	0,117	0,258*	0,215*
GPT					1	0,307*	0,112	-0,070	-0,059	-0,067	-0,084	-0,016	0,168	0,077
GGT						1	0,354*	-0,122	-0,122	0,014	-0,102	0,058	0,100	0,093
VCM							1	0,014	-0,047	0,102	0,037	0,139	0,073	0,133
BIS11 C								1	0,606**	0,562**	0,865**	0,404**	0,194*	0,341*
BIS11 M									1	0,585**	0,824**	0,338*	0,234*	0,318*
BIS11 N										1	0,846**	0,252*	0,219*	0,271*
BIS 11 T											1	0,388**	0,247*	0,361*
OCDS O												1	0,510**	0,884**
OCDS C													1	0,849**
OCDS T														1

Nota. Años: Años de dependencia al alcohol; %: Porcentaje de vida con dependencia al alcohol; UBE: Unidad de Bebida Estandar; BIS: Barratt Impulsiveness Scale (C: cognitivo, M: motor, N: no planificado, T: total); OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale (O: obsesivo, C: Compulsivo, T: Total); GOT: Glutamato Oxalacetato Transaminasa; GPT: Glutamato Piruvato Transaminasa; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; VCM: Volumen Corpuscular Medio.

*p < 0,05; **p < 0,0001

que reflejan los resultados en los últimos 20 ensayos de la prueba así lo acreditan, en la Tabla 3 se puede apreciar que el grupo control en estas variables del IGT (IGT 5 NET AD, esta variable recoge el número de respuestas correctas dadas en los últimos 20 intentos, e IGT 5 NET DIS, esta variable mide justo lo contrario que la anterior) obtiene resultados próximos a una elección donde no ha habido el aprendizaje necesario para realizar correctamente la prueba. Si el grupo control obtiene malos resultados sólo puede haber diferencias significativas si los pacientes obtienen resultados catastróficos, este puede ser el caso en pacientes con daño cerebral severo o en el rango de la demencia, pero no es el caso de los pacientes que han participado en este estudio. Hay que recordar que se trata de pacientes ambulatorios no institucionalizados y con suficiente capacidad cognitiva como para firmar un consentimiento informado y participar en el estudio. El protocolo de valoración de estudio se realizó cuando esta prueba todavía no había sido cuestionada por la investigación más reciente y por ello fue incluida.

Con respecto a la otra prueba que no alcanza resultados significativos en la comparación entre los pacientes y los controles, el IAT, en el estudio de correlaciones con las variables clínicas (Tabla 4) se obtienen resultados que permiten explicar esta ausencia de significancia. EL IAT mide la preferencia automática e implícita de una persona hacia una categoría, en este estudio las bebidas alcohólicas. Cuando existe esta preferencia automática los tiempos de latencia a la hora de emparejar palabras relacionadas con la categoría a estudio con palabras con valencia positiva o negativa se modifica con respecto a una respuesta neutra. En este estudio se esperaba observar una latencia que indicase una preferencia de los pacientes frente a los controles por las bebidas alcohólicas, algo que inicialmente no se observó. Sin embargo, si se observan diferencias significativas en el grupo de pacientes cuando se tiene en cuenta el porcentaje de años de dependencia al alcohol, el OCDS total, el BIS no planificado y el BIS total. Estos resultados indican que el IAT es discriminativo cuando el *craving* de alcohol de los pacientes al alcohol está consolidado, es intenso y se relaciona con la impulsividad. El alcohol es una sustancia psicoactiva con poca potencia adictiva si la comparamos con el tabaco, la cocaína o los derivados mórficos. Nuestro grupo de pacientes presenta una dependencia al alcohol moderada, con un consumo de unos 90 gramos de etanol al día y con unos 13 años de media de dependencia al alcohol, con desviaciones estándar importantes, tal y como se puede apreciar en la Tabla 1. Es decir, no se trata de un grupo con una dependencia y *craving* al alcohol extremos, lo cual vuelve la muestra más heterogénea y hace que en un porcentaje importante de los pacientes el IAT no arroje resultados significativos. En resumen, los resultados parecen indicar que el IAT es una prueba discriminativa en aquellos pacientes con una dependencia y un *craving*

al alcohol intensos y prolongados, y que se acompañan de una importante impulsividad.

También es importante para el personal sanitario que a diario trabaja en la desintoxicación y deshabituación alcohólica, conocer que variables relacionadas con el consumo de alcohol tienen una relación significativa con el deterioro cognitivo producido por el ARBD. Estas variables, de fácil recogida en las entrevistas diagnósticas iniciales, actuarían como marcadores de riesgo cuya presencia indicaría la necesidad de realizar un análisis neuropsicológico más exhaustivo. Las UBEs consumidas a diario durante el último mes es un marcador de consumo reciente, al igual que los parámetros que miden en la analítica sanguínea las consecuencias negativas del consumo abusivo de alcohol (GOT, GPT, GGT y VCM). De estas últimas, las transaminasas hepáticas (GOT, GPT y GGT) se relacionan con el consumo alcohólico realizado el mes previo, coincidiendo por lo tanto con las UBEs, mientras que el parámetro relacionado con los hematíes, el VCM, se relaciona, con menor especificidad que la GGT y las UBEs, con el consumo alcohólico realizado los tres meses anteriores a la valoración (Niemela, 2016). Tal y como indica el estudio de correlaciones realizado (Tabla 4), estos marcadores de consumo reciente, tienen una escasa relación con el funcionamiento cognitivo de los pacientes, y sólo parecen relacionarse débilmente con la prueba de aritmética.

Sin embargo, las variables relacionadas con el consumo de alcohol a largo plazo (años de dependencia al alcohol, porcentaje de vida de dependencia al alcohol, OCDS y BIS-11) se relacionan de una forma más significativa con la función cognitiva. A más tiempo de dependencia al alcohol se observa un empeoramiento en la atención, en la memoria anterógrada, en la velocidad de procesamiento y el razonamiento abstracto. Puntuaciones más elevadas en el OCDS, que indican la presencia de un *craving* de alcohol más intenso y consolidado, se relacionan con un empeoramiento en la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal y en el razonamiento abstracto y la flexibilidad cognitiva. Puntuaciones más elevadas en el BIS-11, que indican la presencia de una mayor impulsividad, se asocian especialmente con un empeoramiento de la función ejecutiva (fluidez verbal, resistencia a las interferencias, atención dividida, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva) y con la memoria a corta plazo.

Los resultados obtenidos en la matriz de correlaciones con respecto al BIS-11 son muy significativos, destacando su alta correlación con un peor funcionamiento ejecutivo. Es necesario recordar que esta prueba mide la impulsividad de forma global, es decir no diferencia la impulsividad que pueda haber provocado el deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol frente a la impulsividad que pudiesen presentar previamente los pacientes y que contribuyó a que desarrollasen una dependencia al alcohol. Existen evidencias previas que confirman que ambos

escenarios son posibles y compatibles. Los pacientes con más dependencia al alcohol y que inician su consumo problemático más precozmente presentan a nivel individual y familiar una mayor tendencia a la impulsividad (Bernstein et al., 2015; Jakubczyk et al., 2013) y en este estudio los pacientes presentan de forma significativa una mayor tendencia familiar al consumo problemático de alcohol (Tabla 2).

Lo que sí está claro en el presente estudio es que el BIS-11 correlaciona especialmente con el OCDS (Tabla 5), indicando una estrecha relación entre la impulsividad y el *craving* de alcohol. Y estas dos dimensiones psicopatológicas son las que más se relacionan con el deterioro cognitivo en este estudio (Tabla 4). Lo más probable es que esta relación sea bidireccional, a más impulsividad y *craving* más consumo de alcohol y por lo tanto más deterioro cognitivo, y a más deterioro cognitivo peor función ejecutiva y por lo tanto más impulsividad y *craving* de alcohol.

Estos datos confirman investigaciones previas que indican que la intensidad del deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol vendrá determinada por el historial de consumo de alcohol a lo largo de la vida, y no por el consumo más reciente, por muy intenso que haya sido (Hayes et al., 2016; Horton et al., 2015).

Por lo tanto, los resultados del presente estudio indican que los pacientes con trastorno por uso de alcohol presentan, frente a los controles sanos, una peor capacidad de planificación y una menor flexibilidad cognitiva, y a esto se suman alteraciones atencionales y en la memoria anterógrada. Estas alteraciones claramente perjudicarían a los pacientes a la hora de seguir un programa de deshabituación alcohólica planificado, en el cual hubiera que adherirse a una pauta psicofarmacológica y a una intervención psicoterapéutica reglada. Además, estas alteraciones cognitivas favorecerían las recaídas en el consumo de alcohol. Así pues, los resultados de este estudio confirman los hallazgos de la investigación previa (Evren, Durkaya, Evren, Dalbudak y Cetin, 2012; Romero-Martinez et al., 2020). Es importante recordar, y así se confirma en el presente estudio, en el cual no se encontró ningún punto de corte para ninguna prueba cognitiva que permitiese diferenciar a un nivel individual a los pacientes de los controles sanos, que el deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol es dimensional y, por lo tanto, el deterioro que pueda presentar cada paciente será variable. Este deterioro puede intuirse a través del historial de consumo obtenido en la entrevista clínica inicial, pero sólo podrá conocerse con claridad la intensidad del mismo y sus posibles repercusiones pronósticas realizando una batería de pruebas cognitivas sistematizada.

Existen limitaciones en el presente estudio que deben ser indicadas. La principal es la naturaleza transversal del diseño. Esta transversalidad no permite aclarar con exactitud la relación entre la impulsividad medida con el BIS-

11 y el trastorno por uso de alcohol, ni determinar la influencia en la evolución y el pronóstico de las alteraciones cognitivas detectadas. Otro problema asociado al diseño transversal es la dificultad para medir retrospectivamente el consumo de alcohol con el máximo detalle. Pacientes con una historia de trastorno por uso de alcohol de igual duración pueden presentar un deterioro cognitivo producido por el consumo distinto en función de sus patrones de consumo durante el mismo. Dada la heterogeneidad de los pacientes en lo que a su historial de consumo de alcohol se refiere (Tabla 2), un tamaño muestral más grande hubiese permitido confirmar con más intensidad los resultados obtenidos. Finalmente, los criterios de inclusión / exclusión utilizados en este estudio determinan que los pacientes con trastorno por uso de alcohol de baja gravedad hayan sido excluidos, por ello, las conclusiones de este estudio sólo son aplicables a pacientes con trastorno por uso de alcohol moderado o grave.

A pesar de estas limitaciones, podemos afirmar, que el presente estudio confirma la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con trastorno por uso de alcohol moderado o grave que inician un tratamiento ambulatorio de deshabituación alcohólica. Este deterioro implica en estos pacientes un daño cognitivo que afecta a su capacidad atencional, memoria anterógrada y función cognitiva poniendo en riesgo, en función de la intensidad del deterioro cognitivo que presente cada paciente, sus posibilidades de alcanzar la abstinencia y consolidarla evitando la recaída. El deterioro cognitivo en el presente estudio se relaciona con el tiempo de dependencia, y no con el consumo reciente, y con la presencia de impulsividad. Además, estos dos factores determinan la presencia de una actitud implícita hacia las bebidas alcohólicas más favorable, lo cual también implica un riesgo de recaída más elevado. Dada la heterogeneidad en la historia de consumo que presentan los pacientes con trastorno por uso de alcohol que inician tratamiento ambulatorio es recomendable valorar la presencia de deterioro cognitivo de forma individual con una batería de pruebas cognitivas sistematizada.

Reconocimientos

Este estudio recibió apoyo de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, de la Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad del Ministerio de Sanidad y Consumo (Número de Expediente: 2016I070). Los autores también agradecen el apoyo del Gobierno del Principado de Asturias PCTI-2018-2022 IDI/2018/235.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación al estudio, su autoría, y / o a la publicación de este manuscrito.

Referencias

- Aharonovich, E., Campbell, A. N. C., Shulman, M., Hu, M. C., Kyle, T., Winhusen, T. y Nunes, E. V. (2018). Neurocognitive Profiling of Adult Treatment Seekers Enrolled in a Clinical Trial of a Web-delivered Intervention for Substance Use Disorders. *Journal of Addiction Medicine*, 12, 99-106. doi:10.1097/adm.0000000000000372.
- Anton, R. F. (2000). Obsessive-compulsive aspects of craving: Development of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Addiction*, 95 (Suppl. 2), 211-217.
- Bech, P. (1990). Psychometric developments of the Hamilton scales: the spectrum of depression, dysthymia, and anxiety. *Psychopharmacology Series*, 9, 72-79.
- Bernstein, M. H., McSheffrey, S. N., van den Berg, J. J., Vela, J. E., Stein, L. A., Roberts, M. B., ... Clarke, J. G. (2015). The association between impulsivity and alcohol/drug use among prison inmates. *Addictive Behaviors*, 42, 140-143. doi:10.1016/j.addbeh.2014.11.016.
- Briere, F. N., Rohde, P., Seeley, J. R., Klein, D. y Lewinsohn, P. M. (2014). Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 526-533. doi:10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
- Carmona-Perera, M., Sumarroca-Hernandez, X., Santolaria-Rossell, A., Perez-Garcia, M. y Reyes Del Paso, G. A. (2019). Blunted autonomic responses to emotional stimuli in alcoholism: relevance of impulsivity. *Adicciones*, 31, 221-232. doi:10.20882/adicciones.1146.
- del Ser Quijano, T., Sanchez Sanchez, F., Garcia de Yebe- nes, M. J., Otero Puime, A., Zunzunegui, M. V. y Munoz, D. G. (2004). Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70. *Neurologia*, 19, 344-358.
- Draper, B., Karmel, R., Gibson, D., Peut, A. y Anderson, P. (2011). Alcohol-related cognitive impairment in New South Wales hospital patients aged 50 years and over. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 985-992. doi:10.3109/00048674.2011.610297.
- Elwood, R. W. (1995). The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*, 5, 173-201.
- Erdozain, A. M., Morentin, B., Bedford, L., King, E., Tooth, D., Brewer, C., ... Carter, W. G. (2014). Alcohol-related brain damage in humans. *PloS One*, 9, e93586. doi:10.1371/journal.pone.0093586.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E. y Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpa- tients. *Drug and Alcohol Review*, 31, 81-90. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x.
- Florez, G., Espandian, A., Villa, R. y Saiz, P. A. (2019). Cli- nical implications of cognitive impairment and alcohol dependence. *Adicciones*, 31, 3-7. doi:10.20882/adiccio- nes.1284.
- Galvin, R., Brathen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Ta- nasescu, R. y Leone, M. A. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke en- cephalopathy. *European Journal of Neurology*, 17, 1408-1418. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
- Golpe, S., Isorna, M., Barreiro, C., Brana, T. y Rial, A. (2017). Binge drinking among adolescents: Prevalence, risk practices and related variables. *Adicciones*, 29, 256-267. doi:10.20882/adicciones.932.
- Hagen, E., Erga, A. H., Hagen, K. P., Nesvag, S. M., McKay, J. R., Lundervold, A. J. y Walderhaug, E. (2016). Assess- ment of executive function in patients with substance use disorder: A comparison of inventory- and perfor- mance-based assessment. *Journal of Substance Abuse Treat- ment*, 66, 1-8. doi:10.1016/j.jsat.2016.02.010.
- Hayes, V., Demirkol, A., Ridley, N., Withall, A. y Draper, B. (2016). Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegenerative Disease Management*, 6, 509-523. doi:10.2217/nmt-2016-0030.
- Horton, L., Duffy, T., Hollins Martin, C. y Martin, C. R. (2015). Comprehensive assessment of alcohol-related brain damage (ARBD): Gap or chasm in the evidence? *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 22, 3-14. doi:10.1111/jpm.12156.
- Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Mika, K., Bugaj, M., Kono- pa, A., Podgorska, A., ... Wojnar, M. (2013). Psychoso- cial predictors of impulsivity in alcohol-dependent pa- tients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201, 43-47. doi:10.1097/NMD.0b013e31827aaf9d.
- Koob, G. F. (2003). Alcoholism: Allostasis and beyond. *Al- coholism, Clinical and Experimental Research*, 27, 232-243. doi:10.1097/01.alc.0000057122.36127.c2.
- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addic- tion. *Neuropsychopharmacology*, 35, 217-238. doi:10.1038/ npp.2009.110.
- Laramée, P., Leonard, S., Buchanan-Hughes, A., Warnaku- la, S., Daepfen, J. B. y Rehm, J. (2015). Risk of all-cause mortality in alcohol-dependent individuals: A systema- tic literature review and meta-analysis. *EBioMedicine*, 2, 1394-1404. doi:10.1016/j.ebiom.2015.08.040.
- Litten, R. Z., Ryan, M. L., Falk, D. E., Reilly, M., Fertig, J. B. y Koob, G. F. (2015). Heterogeneity of alcohol use disorder: Understanding mechanisms to advance per- sonalized treatment. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39, 579-584. doi:10.1111/acer.12669.
- Maharasingam, M., Macniven, J. A. y Mason, O. J. (2013). Executive functioning in chronic alcoholism and Korsako- ff syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsy- chology*, 35, 501-508. doi:10.1080/13803395.2013.795527.
- Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Gazzin, S. y Tiribelli, C. (2017). Thiamine and alcohol for brain pathology: Super-imposing or different causative factors for brain damage? *Current Drug Abuse Reviews*, 10, 44-51. doi:10.21 74/1874473711666180402142012.

- Mujica-Parodi, L. R., Carlson, J. M., Cha, J. y Rubin, D. (2014). The fine line between 'brave' and 'reckless': amygdala reactivity and regulation predict recognition of risk. *Neuroimage*, 103, 1-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.08.038.
- Niemela, O. (2016). Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 166. doi:10.3390/ijerph13020166.
- Nyhus, E. y Barcelo, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain and Cognition*, 71, 437-451. doi:10.1016/j.bandc.2009.03.005.
- Ostafin, B. D., Marlatt, G. A. y Greenwald, A. G. (2008). Drinking without thinking: An implicit measure of alcohol motivation predicts failure to control alcohol use. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 1210-1219. doi:10.1016/j.brat.2008.08.003.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768-774.
- Rehm, J., Rehm, M. X., Shield, K. D., Gmel, G. y Gual, A. (2013). Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones*, 25, 11-18.
- Rehm, J., Shield, K. D., Gmel, G., Rehm, M. X. y Frick, U. (2013). Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 89-97. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.001.
- Rehm, J., Allamani, A., Aubin, H. J., Della Vedova, R., Elekes, Z., Frick, U., ... Wojnar, M. (2015a). People with alcohol use disorders in specialized care in eight different European countries. *Alcohol and Alcoholism*, 50, 310-318. doi:10.1093/alcalc/agn009.
- Rehm, J., Allamani, A., Della Vedova, R., Elekes, Z., Jakubczyk, A., Landsmane, I., ... Wojnar, M. (2015b). General practitioners recognizing alcohol dependence: a large cross-sectional study in 6 European countries. *Annals of Family Medicine*, 13, 28-32. doi:10.1370/afm.1742.
- Rickham, P. P. (1964). Human Experimentation, Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Hensinki. *British Medical Journal*, 2, 177.
- Ridley, N. J., Draper, B. y Withall, A. (2013). Alcohol-related dementia: An update of the evidence. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5, 3. doi:10.1186/alzrt157.
- Romero-Martinez, A., Vitoria-Estruch, S. y Moya-Albiol, L. (2020). Cognitive profile of long-term abstinent alcoholics in comparison with non-alcoholics. *Adicciones*, 32, 19-31. doi:10.20882/adicciones.1079.
- Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P. y Anand, K. S. (2016). Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: A review study. *International Journal of High Risk Behaviors & Addictions*, 5, e27976. doi:10.5812/ijhrba.27976.
- Scarpina, F. y Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, 8, 557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557.
- Shoval, G., Shmulewitz, D., Wall, M. M., Aharonovich, E., Spivak, B., Weizman, A. y Hasin, D. (2014). Alcohol dependence and suicide-related ideation/behaviors in an Israeli household sample, with and without major depression. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38, 820-825. doi:10.1111/acer.12290.
- Stavro, K., Pelletier, J. y Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis. *Addiction Biology*, 18, 203-213. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x.
- Steinborn, M. B., Langner, R., Flehmig, H. C. y Huestegge, L. (2018). Methodology of performance scoring in the d2 sustained-attention test: Cumulative-reliability functions and practical guidelines. *Psychological Assessment*, 30, 339-357. doi:10.1037/pas0000482.
- Steingroever, H., Wetzels, R., Horstmann, A., Neumann, J. y Wagenmakers, E. J. (2013). Performance of healthy participants on the Iowa Gambling Task. *Psychological Assessment*, 25, 180-193. doi:10.1037/a0029929.
- Volkow, N. D., Koob, G. F. y McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, 374, 363-371. doi:10.1056/NEJMr1511480.
- Wollenweber, F. A., Halfter, S., Brugmann, E., Weinberg, C., Cieslik, E. C., Muller, V. I., ... Eickhoff, S. B. (2014). Subtle cognitive deficits in severe alcohol addicts—do they show a specific profile? *Journal of Neuropsychology*, 8, 147-153. doi:10.1111/jnp.12001.
- Zahr, N. M. y Pfefferbaum, A. (2017). Alcohol's effects on the brain: Neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38, 183-206.

Smoking cessation in severe mental illness: challenges and opportunities in the COVID-19 times

Aunque los pacientes con un TMG suelen ser menos conscientes de los riesgos para la salud del tabaquismo a largo plazo, hasta el 70% de esta población ha considerado alguna vez dejar de fumar (Prochaska et al., 2011). Como ocurre con la mayoría de los fumadores, simplemente preguntar al paciente sobre sus hábitos impulsa la motivación para dejarlo. En los enfoques multicomponente, el nivel de motivación alcanzado para la cesación tabáquica es decisivo para reducir el consumo de manera significativa, como paso previo a esta (Sarramea et al., 2019a; Sarramea Crespo et al., 2019b). Es más, información concreta y personalizada sobre los riesgos respiratorios y las probabilidades de prevención podría aumentar la disposición del fumador para dejar de fumar (Sarramea et al., 2019c).

Con la saturación de los servicios sanitarios debido a la pandemia, los profesionales de la salud mental necesitarán adaptarse a los nuevos modelos de atención sanitaria, el aumento de la demanda y las nuevas necesidades de los pacientes. En este contexto, uno de los riesgos principales consiste en limitar de nuevo los enfoques terapéuticos para el TMG a la estabilidad clínica y la prevención de ingresos, por tanto haciendo caso omiso, entre otros, a un objetivo más global de abordar la salud mental y física de los pacientes con un TMG. Se debería tener en cuenta la prevención de los factores ambientales de riesgo, como el tabaquismo, que son determinantes principales de las altas tasas de morbilidad y mortalidad prematura a nivel mundial.

En resumen, la pandemia actual puede ser una oportunidad para valorar tanto la salud como la prevención de enfermedades. Un reto principal es identificar a los grupos más vulnerables y proteger sus necesidades de atención sanitaria a pesar de las emergencias actuales y apremiantes de la COVID-19. Con el fin de prevenir la morbilidad y mortalidad prematuras, es necesario, más que nunca, un enfoque integral y coordinado de la salud mental y física. Esto es de especial importancia para los pacientes con un TMG, que están preparados para recibir un mensaje claro sobre los factores de riesgo del tabaquismo y las soluciones disponibles para ayudarles a dejar de fumar.

Conflicto de interés

El autor VBM ha sido consultor, asesor o ponente en la educación médica continuada (EMC) durante los últimos tres años para las siguientes empresas: Angelini; Ferrer; Lundbeck; Nutrición Médica; y Otsuka.

Los demás investigadores no tienen intereses biomédicos económicos ni posibles conflictos de interés.

Ayudas económicas

Los autores no han recibido ninguna ayuda económica para la investigación, autoría o publicación de este manuscrito.

Referencias

- Balanzá-Martínez, V., Atienza-Carbonell, B., Kapczinski, F. y De Boni, R. B. (2020). Lifestyle behaviours during the COVID-19 - time to connect. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141, 399-400. doi:org/10.1111/acps.13177.
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., ... Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10, 52-77. doi:10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x.
- García-Álvarez, L., de la Fuente-Tomás, L., Sáiz, P. A., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2020). Will changes in alcohol and tobacco use be seen during the covid-19 lockdown?. *Adicciones*, 32, 85-89. doi:10.20882/adicciones.1546.
- Prochaska, J. J., Reyes, R. S., Schroeder, S. A., Daniels, A. S., Doederlein, A. y Bergeson, B. (2011). An online survey of tobacco use, intentions to quit, and cessation strategies among people living with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13, 466-473. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00944.x.
- Rüther, T., Bobes, J., De Hert, M., Svensson, T. H., Mann, K., Batra, A., ... Möller, H. J. (2014). EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *European Psychiatry*, 29, 65-82. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.11.002.
- Sarramea, F., Jaén-Moreno, M. J., Balanzá-Martínez, V., Osuna, M. I., Alcalá, J. Á., Montiel, F. J., ... Gutiérrez-Rojas, L. (2019a). Setting the stage to quit smoking in bipolar disorder patients: Brief advice in clinical practice. *Adicciones*, 31, 136-145. doi:10.20882/adicciones.1006.
- Sarramea Crespo, F., Jaén-Moreno, M. J., Gutiérrez-Rojas, L., Balanzá-Martínez, V., García-Álvarez, L., Saiz Martínez, P. A., ... Bobes, J. (2019b). "Readiness to Change" predicts efficacy of reduction among smokers with severe mental illness. *European Addiction Research*, 25, 256-262. doi:10.1159/000500450.
- Sarramea, F., Jaén-Moreno, M. J., Feu, N., Redondo-Écija, J., Balanzá-Martínez, V., Gutiérrez-Rojas, L. y García-Portilla, M. P. (2019c). Preparar la cesación tabáquica en el trastorno mental grave: Diagnóstico precoz y oportunidades de prevención. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12, 133-134. doi:10.1016/j.rpsm.2018.08.001.
- Vardavas, C. y Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, 18, 1-4. doi:10.18332/tid/119324.
- Wang, B., Ruobao, L., Zhong, L. y Huang, Y. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging*, 12, 6049-6057. doi:10.18632/AGING.103000.
- Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E. y Xu, R. H. (2020). COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16, 1753-1766. doi:10.7150/ijbs.45134.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

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

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados. Los resultados deben presentarse en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. Utilice sólo aquellas tablas y figuras estrictamente necesarias, que expresen claramente los resultados del estudio. No duplique los datos en tablas y figuras. No repita en el texto todos los datos de las tablas y figuras, sólo los más importantes. Enfatee 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.

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 

CP-146909-04-2020

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. TREVICTA 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. TREVICTA 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 275 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. Las inyecciones son de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. TREVICTA, suspensión trimestral, está indicada para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona (ver sección 5.1). **4.2. Psicología y forma de administración.** Psicología. Los pacientes que están adecuadamente tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual (preferiblemente durante cuatro meses o más) y no requieren ajuste de dosis pueden ser cambiados a la inyección trimestral de palmitato de paliperidona. TREVICTA debe ser iniciada 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 le tratará conforme a la práctica clínica. **Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos.** No se debe cambiar a los pacientes directamente desde otros antipsicóticos dado que el inyectable trimestral de 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 debe administrar en el momento en que se deba administrar la dosis siguiente de TREVICTA, dividiendo la dosis por 3,5 según se indica en la tabla siguiente. No es 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 de 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, continuar el tratamiento con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada según se describe en la tabla siguiente. La tabla siguiente indica los pautas recomendadas de conversión de las dosis para que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de TREVICTA obtengan una exposición a paliperidona similar con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada.

Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada para los pacientes que cambian desde TREVICTA			
Última dosis de TREVICTA (semana 0)	Tiempo transcurrido desde la última dosis de TREVICTA		
	de la semana 12 a 18, incluida	de la semana 19 a la 24, incluida	desde la semana 25 y en adelante
Dosis diaria de los comprimidos de 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 deben ser adaptadas siempre al paciente individual, teniendo en cuenta variables como los motivos del cambio, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.

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

Dosis omitidas	
Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de	Medida
> 3 meses y medio a 4 meses	Se administrará la inyección lo antes posible y a continuación se 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 dosisación para pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia renal.** TREVICTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se debe ajustar la dosis y se estabilizará al paciente con palmitato de paliperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con paliperidona oral no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de TREVICTA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** TREVICTA está indicado para administración intramuscular únicamente. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección se administrará solo por un profesional sanitario, que administrará la dosis completa en una sola inyección. Se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Si aparecen molestias en el lugar de

inyección, se considerará el cambio del glúteo al deltoides (y viceversa) en sucesivas inyecciones (ver sección 4.8). TREVICTA se debe administrar usando únicamente los agujeros de pared fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA se utilizarán los agujeros que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ni otros agujeros 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 muécula 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 transcurrieron 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 jeringa para administración de TREVICTA en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. • En pacientes de peso ≥ 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1 1/2 (0,72 mm x 38,1 mm). • En pacientes de peso < 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1 (0,72 mm x 25,4 mm). Se debe administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el glúteo.** Para la administración de TREVICTA en el músculo glúteo, se utilizará la aguja de pared fina de 22 G 1 1/2 (0,72 mm x 38,1 mm), sin tener en cuenta el peso corporal. La administración se debe hacer en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. **Administración incompleta.** Para evitar la administración incompleta de TREVICTA, se debe agitar energicamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos en los 5 minutos que preceden a la administración para asegurar una suspensión homogénea (ver *Información reservada para médicos y profesionales sanitarios*). Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe 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 la forma apropiada hasta la siguiente inyección trimestral programada de TREVICTA. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a respondido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Uso en adultos psicóticos graves o de agitación aguda. No se debe utilizar TREVICTA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que se sepan que prolongan el intervalo QT. **Síndrome neuroléptico maligno.** Se han notificado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con paliperidona, que se caracterizó por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autorrégula, alteración de la conciencia y elevación de la creatinfosfatasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (rabdomiolisis) y falla renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderá la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Disecisia tardía/Síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicostimulantes (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 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 antes del primer signo de leucopenia clínicamente relevante sin que intervengan otros factores causantes. A los pacientes con neutropenia clínicamente relevante se les monitorizará estrechamente a fin de detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y, si se presentan estos síntomas, se administrará un tratamiento rápido. A los pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) se les retirará la administración de TREVICTA y se les hará un seguimiento de los niveles de glóbulos blancos hasta su recuperación. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que previamente han tolerado respondido oral a paliperidona oral (ver sección 4.8). **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se han notificado hiperglucemia, 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 local. En los pacientes tratados con TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemia (como polipsipia, poluria, polifagia y astenia) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empeoramiento del control de la glucosa. **Aumento de peso.** Se han notificado casos de aumento significativos de peso relacionados con el uso de TREVICTA. El peso debe ser controlado con regularidad. **Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina.** Estudios de cultivo de tejidos indican que la prolactina puede estimular el crecimiento celular en tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en los estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes que tengan antecedentes clínicos relevantes. La paliperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipotensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante 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 síndrome de miocardi, 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 o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada con demencia.** TREVICTA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de TREVICTA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares. La experiencia obtenida con respondido que se describe a continuación se considera aplicable también a paliperidona. **Mortalidad global.** En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos orales, como respondido, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratados con respondido, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% de los pacientes que recibieron placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que los pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos orales como respondido, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de prescribir TREVICTA a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia con cuerpos de Lewy (DCL), porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Pirapismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos paliperidona) con efectos de bloqueo α_1 -adrenérgico inducen pirapismo. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el pirapismo 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 antileptico.** En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antileptico. Si se produce este efecto en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de los sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Raye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de TREVICTA en un vaso sanguíneo. **Síndrome del iris fijo intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris fijo intraoperatorio (IHS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antipongista α_1 -adrenérgico, como TREVICTA (ver sección 4.8). El IHS 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 antipongista 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; esto es, esencialmente "cero 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 disopiridamida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antiarrítmicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antiparkinsonianos (por ejemplo, mellequinina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Possibilidad de que TREVICTA afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. Dado que paliperidona actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe usar con precaución la combinación de TREVICTA con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los anestésicos, 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 antidepressivos tricíclicos. Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenitoínas o butirofenonas,

antidepressivos tricíclicos a ISRS, tramadol, mellequinina, 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 paliperidona prolongada de valproato sódico (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado estacionario del valproato. No se han llevado a cabo estudios de interacción entre TREVICTA y el litio, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética. **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 respondido a paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de respondido, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con respondido o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Las dosis de seguridad relacionadas con el uso concomitante de TREVICTA con otros antipsicóticos son limitadas. **Uso concomitante de TREVICTA y psicostimulantes.** El uso concomitante de psicostimulantes (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, hipertermia, 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 a TREVICTA antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en el recién nacido. **Lactancia.** La paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior a la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la visión, como sedación, somnolencia, síncope o visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a TREVICTA. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas de medicamento observadas con mayor frecuencia notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en los ensayos clínicos de paliperidona con dosis de 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 todas las RAM notificadas con paliperidona en función de la frecuencia registrada 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 $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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, onicomicosis, celulitis	infección orofaríngea, 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 [†]	secreción inadecuada de hormona antidiurética, glucosuria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus [†] , hiperglucemia, aumento del apetito, anorexia, triglicéridos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polipsipia	intoxicación por agua	
Trastornos psiquiátricos	insomnio [‡]	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, manía, disminución de la libido, nevrosismo, pesadillas	cataplejía, estado de confusión, somnambulismo, embotamiento afectivo, anorgamia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo [§] , acatisia [§] , sedación/somnolencia, distonía [§] , mareo, discinesias [§] , temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperviscosidad psicomotriz, mareo postural, trastornos de la atención, disartria, disgeusia, hiposte-sia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, espasmo cerebral, falta de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, convulsiones [¶] , trastornos del equilibrio, coordinación anormal	coma diabético, temblor de cabeza
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación ocular de los ojos, fotofobia, aumento del lagrime, hiperemia ocular		síndrome del iris fijo (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, edema lingual, incontinencia fecal, flatulencia, queratitis	obstrucción intestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamilo transferasa y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, acné	erupción cutánea, alopecia, acné, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción farmacológica, hiperqueratosis, escoria	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis, seborrea
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbodorsal, artralgia	vómitos elevados de creatinofosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	rabdomiolisis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, poliquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia mamaria, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal	prurigo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, malestar general, induración	hipotermia, escalofríos, polidipsia, síndrome de abstinencia de fármacos/drogas, abscesos en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección, quistes en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	descenso de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		cólicas		

*La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocida" porque no se observaron en los ensayos clínicos con palmitato de trepivicta. 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 palmitato de trepivicta oral y/o de informes poscomercialización. *Ver el apartado "Hipervolemia" a continuación. *Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales" a continuación. *En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con palmitato de trepivicta 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 trepivicta inyectable mensual. *Insomnio inducido. Insomnio inicial e insomnio matutino. *Convulsiones inducidas: convulsiones del gran mal. *Edema inducido: edema generalizado, edema periférico, edema con fovea. *Trastornos menstruales inducidos: retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas.** **Reacción alérgica.** Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción alérgica después de la inyección de palmitato de trepivicta 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 la inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivó la suspensión del tratamiento. Según la clasificación realizada por los investigadores, síntomas como induración, rubefacción e hinchazón no se presentaron o fueron leves en $\geq 95\%$ de las evaluaciones. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, 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, fucias en máscara, trémulo muscular, acinesia, rigidez nuchal, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar alterado y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperkinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, distonías y mioclonías), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprostotónos, crisis oculárgicas, distonía bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, helenoespasmo, oculogiración, parálisis lingual, espasmo facial, hipoespesmo, miotonia, opistótonos, espasmo bucal, espasmo bucal, espasmo lingual y hismus) y temblor. **Aumento de peso.** En el estudio a largo plazo de retiro 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 la inversa, se notificaron reducciones anormales del peso corporal ($\geq 7\%$) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, en el 1% de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 8% de los pacientes del grupo de placebo. Las variaciones medias del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, fueron de $+0,94$ kg y $-1,28$ kg en los grupos de TREVICTA y placebo, respectivamente. **Hiperaclorhidria.** Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retiro aleatorizado, se observaron niveles de protección 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 que del grupo de placebo (9% frente a 3% y 5% frente a 1%, respectivamente). En el grupo de TREVICTA, la variación media entre el momento inicial y el final en un estudio doble ciego controlado con placebo fue de $+2,90$ ng/ml para los varones (frente a $-10,26$ ng/ml en el grupo placebo) y de $+7,48$ ng/ml para las mujeres (frente a $-32,93$ ng/ml en el grupo placebo). Una mujer (2,4%) del grupo de TREVICTA tuvo una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno del grupo de placebo. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno de los grupos de varones. **Efecto de clase.** Con el uso de medicamentos antipsicóticos puede aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), molestias subita, angina de pecho, cardiaco y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Europeo 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 los medios terapéuticos 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 estrictos y continuos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicofármacos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AK13. TREVICTA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminas y sus propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D-2. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores α_1 adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H-1 y los receptores α_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 cataplejía 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 dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de retiro aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y en un estudio de no inferioridad a largo plazo, doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la eficacia. En el estudio a largo plazo de retiro aleatorizado, 506 pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron en la fase abierta de transición y recibieron dosis flexibles de palmitato de paliperidona inyectable mensual administradas en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en 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 produjese la recaída, la retirada prematura o el final del estudio. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recaída. Se puso fin al estudio de acuerdo a un análisis intermedio preestablecido llevado a cabo cuando 283 pacientes habían sido aleatorizados y se habían observado 42 casos de recaída. 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 habían experimentado un acontecimiento de recaída durante la fase de doble ciego. La razón de riesgos (hazard ratio) fue 3,81 (IC del 95%: 2,08; 6,99) lo que indica una disminución del 74% del riesgo de recaída con 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 a 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%]).

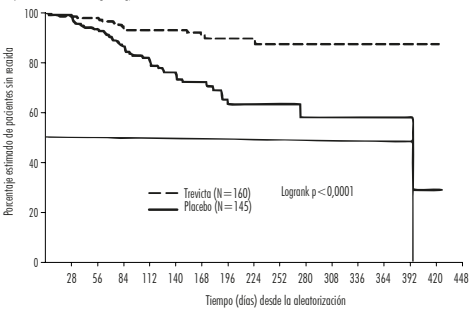


Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída - Análisis final

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 los 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 (FSP), que se observaron durante la fase de estabilización abierta se mantuvieron durante la fase de doble ciego en ambos de tratamiento.

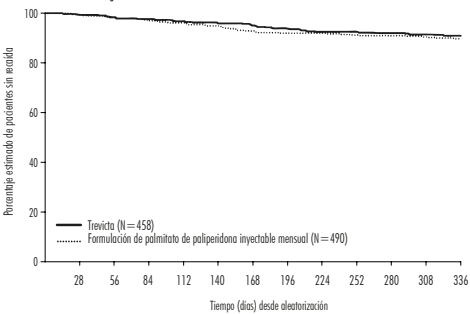


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TREVICTA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido 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-valor 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 ¹⁴C-paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-paliperidona de liberación inmediata, el 59% de la dosis fue excretada inalterada con la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza moviéndose en el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas in vivo, ninguna de las cuales representó más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzosulfoxo. Aunque en estudios in vitro se señalaron

que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de la paliperidona, no hay datos in vivo de que estas 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 los 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. 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. **Composición 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 de 3,5 veces más altas que la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual (ver sección 4.2), produce exposiciones a la paliperidona similares a las que se obtienen con la dosis correspondiente de palmitato de paliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de las comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TREVICTA está dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis aprobadas de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario el 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 ($Cl_{CR} = 50 < 80$ ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada ($Cl_{CR} = 30 < 50$ ml/min) y un 71% en pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{CR} = 10 < 30$ 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. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el origen racial. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. **Tabaquismo.** Según estudios in vitro realizados con enzimas hepáticas humanas, paliperidona no es sustrato de la CYP1A2, por lo tanto, el consumo de tabaco no tiene un efecto en la farmacocinética de paliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de paliperidona no se ha estudiado en el caso de TREVICTA. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona demostró una exposición a paliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preliminares 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 ratas y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glandulas mamarias y genitales. En 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 con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la motricidad y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales gestantes. Ni el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratas), de los adenomas del páncreas endocrino (ratas) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambos especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembras a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. 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 y con la DATOS FARMACOLÓGICOS. **6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Ácido clorhídrico monohidratado, Dihidrogenofosfato sódico monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajustar el pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (copolímero de olefina clórica) (con émbolo, tope trasero y capuchón protector (como bromobutila), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1/4 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1/4 pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm). Tamaño del envase: Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. Presentaciones y precios. Trevisita 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 489,25 €; PVP 540,16 €; PVP (IVA) 561,77 €. Trevisita 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 636,50 €; PVP 692,41 €; PVP (IVA) 720,11 €. Trevisita 353 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 782,80 €; PVP 838,71 €; PVP (IVA) 872,26 €. Trevisita 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. Autorización de venta. Con visado de inspección para pacientes mayores de 15 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 producto se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICTA (Ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/971/007, EU/1/14/971/008, EU/1/14/971/009, EU/1/14/971/010. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 de diciembre de 2014. 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. Xepion 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xepion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalibrada contiene 39 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona. 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalibrada contiene 78 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona. 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalibrada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona. 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalibrada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona. 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precalibrada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Xepion 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, Xepion puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psiquiátricos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Se recomienda iniciar Xepion con una dosis de 150 mg en el día 1 del 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 situados en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, los 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 Xepion (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 Xepion.** El tratamiento con Xepion se debe iniciar según se describe al comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Xepion, 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 Xepion necesaria para alcanzar una exposición similar en el estado estacionario se muestra a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Xepion necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento	
Dosis previa de paliperidona comprimido de liberación prolongada	Inyección de Xepion
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 Xepion. 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 Xepion 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 Xepion.** Al realizar el cambio de tratamiento de los pacientes desde risperidona inyectable de acción prolongada, inicie el tratamiento con Xepion en lugar de la siguiente inyección programada. A partir de entonces, Xepion se debe continuar en intervalos mensuales. No es necesario seguir el régimen de dosificación inicial de una semana incluyendo las inyecciones intramusculares (días 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 Xepion según se describe a continuación:

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Xepion necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario	
Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xepion
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 Xepion, 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 Xepion 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 los 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 Xepion (día 8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. **Omisión de la segunda dosis de iniciación (<4 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Se debe administrar una tercera inyección de Xepion de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo 5 semanas después de la primera inyección (independientemente del momento en 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 Xepion, 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 Xepion, inicie la administración según los pautas recomendadas para la iniciación de Xepion recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas).** Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Xepion es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente estabilizada tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones o intervalos mensuales. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 semanas a 6 meses).** Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de Xepion, la recomendación es la siguiente: **Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente, 2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8), 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Para los pacientes estabilizados con 150 mg.** 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de una dosis de 100 mg, 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde (día 8) de una dosis de 100 mg, 3. reanudación del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xepion, inicie la administración según los pautas recomendadas para la iniciación de Xepion 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 Xepion 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 disminuido 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 Xepion sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >= 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar Xepion con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Xepion 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 Xepion en niños y adolescentes < 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Xepion se utiliza únicamente para uso intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. La dosis no se debe administrar en inyecciones divididas. Las dosis de iniciación del día 1 y del día 8 se deben administrar ambas en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar del glúteo al deltoides (y viceversa) en caso de dolor en el lugar de inyección si no se tolera bien el malestar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver sección 4.8). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de Xepion, 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 Xepion en el músculo deltoides viene determinada por el peso del paciente. En los pacientes >= 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tamaño de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Xepion 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. Xepion no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando está justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al recibir paliperidona o pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroléptico maligno.** Se han notificado casos del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona. **Disinesia tardía/Síntomas extrapiramidales.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. 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 a 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 Xepion. 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 Xepion 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 Xepion y controlar los niveles de GB hasta la recuperación. **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado raramente reacciones alérgicas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, interrumpir el tratamiento con Xepion, 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 coma diabético y cetoacidosis, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con las guías antipsicóticas utilizadas. A los pacientes tratados con Xepion se les deben monitorizar los síntomas de la hiper glucemia (tales como polidipsia, 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

Xepion. 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, 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. Xepion debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación o hipovolemia). **Convulsiones.** Xepion 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. Xepion 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 Xepion en pacientes de edad avanzada con demencia. Xepion se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de padecer icus. La experiencia con risperidona clida más adelante se considera válida también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1% con placebo. **Reacciones adversas 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 Xepion 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, abulia, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Prigismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen prismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de prismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se ha de informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el prismo 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 prescribe Xepion a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciban medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Xepion 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 Raye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de Xepion en un vaso sanguíneo. **Síndrome del iris flácido intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (HIS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-1-adrenérgico, como Xepion (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 alfa1 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 "cero de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir Xepion con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disipiramida) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), algunos antiarrítmicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antipléjicos (p. ej., metilfenidato). Este lista es indicativa y no exhaustiva. **Posibilidad de que Xepion afecte a otros medicamentos.** No se esperan que paliperidona produzca interacciones farmacodinámicas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), Xepion 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 consideran necesario administrar esta combinación, sopesar 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 Xepion con otros tratamientos que también tengan esta posibilidad, p. ej., otros antipsicóticos, tróficos. Se recomienda precaución cuando se coadministre paliperidona junto con otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo (es decir, fenitoína o bifenolones, tróficos o IRS, tramadol, mefloquin, etc.). La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato. No se ha realizado ningún estudio de interacción entre Xepion y el litio, sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética. **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Xepion.** Los estudios *in vitro* indican que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vitro ni in vivo* de que esos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetine, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg dos veces al día originó una disminución de aproximadamente un 37% de la media de la C_{max} y el 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 inhalado 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 Xepion, si es necesario. Por el contrario, en caso de interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de Xepion, 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 Xepion. Esta interacción no se ha estudiado con Xepion. **Uso concomitante de Xepion y risperidona o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando Xepion 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 Xepion con otros antipsicóticos son limitados. **Uso concomitante de Xepion y psicoestimulantes.** El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en un 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, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xepion 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. Xepion 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, 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 Xepion. **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 parecían estar relacionados con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAMs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con palmitato de paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$); y *fre-*
cuencia 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*
	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, acrodermatitis, absceso subcutáneo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			disminución del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción alérgica
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia ^b		secreción apropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus ^c , hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación por agua
Trastornos psiquiátricos	insomnio ^d	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catatonía, estado confusional, somnambulismo, embolamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo ^e , acatisia ^f , sedación/somnolencia, distonía ^g , mareos, discinesia ^h , temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hiposte-sia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la conciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión ⁱ , trastorno del equilibrio, coordinación anormal	coma diabético, temblor ecifíco en reposo
Trastornos oculares			visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, girs de los ojos, fatiga, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular	síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
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, tórax 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	molestia 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, eccema, 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	rabdomiólisis, inflamación de las articulaciones	anomalía postural
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquivuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyacuulación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	molestia de las mamas, congestión de las mamas, aumento de las mamas, secreción vaginal	pruripismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, molestia de pecho, malestar, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	disminución de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

*La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocidas" porque no fueron observadas en los ensayos clínicos con palmitato de paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, a progen de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. *Referido a "Hiperprolactinemia" a continuación. *Referido a "Síntomas extrapiramidales (SEP)" 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 fiebre. **Trastornos menstruales incluyen:** retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones la oral y la inyectable) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas. Reacción anafiláctica.** Durante la experiencia post-comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de Xepion en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones en el lugar de la inyección.** La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificada con mayor frecuencia fue el dolor. La mayoría de estas reacciones se notificaron con gravedad de leve a moderada. Las evaluaciones del dolor en el sitio de la inyección en los sujetos, basadas en una escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con Xepion. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que las correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e 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), distonia (incluye distonia, hipertonía, tortícolis, contracturas musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringospasmo, miorrtonia, 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 mediones 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 embolia 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: Psicofármacos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05MH3. Xepion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminas, cuyos propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona 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 histaminérgicos 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 motoras 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 en los 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 sociales (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).

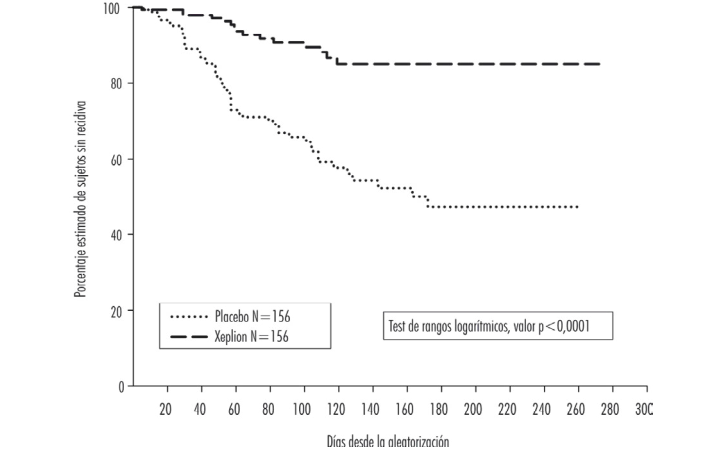
Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración 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) 0,193	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) -13,2 (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 87,8 (13,90) 6,2 (18,25) --	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. Las dos inyecciones 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 bioidisponibilidad 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 (+) (-) 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, hidrólisis, deshidrogenación y oxidación de benzisoxol. Aunque en estudios *in vitro* se señaló que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de paliperidona, no hay datos *in vivo* que demuestren que 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 ($CrCl=50$ a <80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada ($CrCl=30$ a <50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave ($CrCl=10$ a <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 recomendó 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 medidos 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 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/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias a las dosis de 30 y 60 mg/kg, 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 monohidrato. Fosfato ácido disódico anhidro. Fosfato disódico de sodio monohidrato. 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 émbolo, bote 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 envase: El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujeros. **Presentaciones y precios.** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 168,18 €; PVP: 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 visado de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV. Turnhoutseweg 30. B-2340 Beerse. Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 25 mg: EU/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 revisión: 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 

CP-146909-04-2020