



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

2017 | **Vol. 29** |

n. 1

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, Oviedo		MAITE CORTÉS Universidad de Valencia GERARDO FLÓREZ Unidad de Conductas Adictivas, CHUO, Ourense		SUSANA AL-HALABÍ Universidad de Oviedo. CIBERSAM FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid GREGORIO BARRIO Instituto Carlos III, Madrid EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja MOISÉS GARCÍA-ARENCIBIA Universidad de las Palmas de Gran Canaria		MIQUEL MONRÁS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona 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 ÁMBROSIO 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, Oviedo COLIN BREWER The Staplefor Centre. Londres, Reino Unido ÁNGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos		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, Oviedo ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco - CIBERSAM, Alava ANTONI GUAL SOLÉ Unitat de Alcoholologia de la Generalitat de Catalunya, Barcelona CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Principe 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 Universidad de Utah. Estados Unidos RONALDO LARANJEIRA Brazilian Society of Addiction. Sao Paulo, Brasil FRANCISCO JAVIER LASO Universidad de Salamanca KARL LEUKEFELD Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse. Lexington, Kentucky, Estados Unidos MANUEL LÓPEZ-RIVADULLA Universidad de Santiago de Compostela RAFAEL MALDONADO LÓPEZ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona UNA McCANN Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos IVÁN MONTOYA National Institute on Drug Abuse, Washington, Estados Unidos ESA ÖSTERBERG National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia MOIRA PLANT University of the West of England. Bristol, Reino Unido JOSÉ ANTONIO RAMOS Universidad Complutense, Madrid		GEORGE RICAURTE Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos JUAN RODÉS TEIXIDOR Hospital Clínic, Barcelona 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 KAIIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid MARTA TORRÉNS Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona MIGUEL ÀNGEL TORRES FERNÁNDEZ Ex-Presidente de Socidrogalcohol, Valencia Mª PAZ VIVEROS Universidad Complutense, Madrid	
comité de expertos							
CARLOS ALONSO Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha Asturias, Gijón MIQUEL AMENGUAL MUNAR Consell de Mallorca, Palma de Mallorca FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid BELÉN ARRANZ Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona VICENT BALANZÀ Universitat de València - CIBERSAM, Valencia MARÍA DE LAS MERCEDES BALCELLS-OLIVERÓ Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona JESÚS BEDATE VILLAR Universidad de Valencia HILARIO BLASCO Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid Mª TERESA BOBES-BASCARÁN CIBERSAM, Valencia XAVIER CASTELLS Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Gerona RUTH CUNILL CLOTET Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI CIBERSAM, Oviedo		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 JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL CASTILLO Universidad Miguel Hernández, Alicante MARINA GARRIGA Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona. LUCAS GINER Universidad de Sevilla, Sevilla JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona LETICIA GONZALEZ BLANCO Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, Oviedo JOSEP GUARDIA SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, Oviedo MONTSE JUAN JEREZ Irefrea, Palma de Mallorca		MIGUEL ANGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya Mª ANGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela OSCAR M. LOZANO ROJAS Universidad de Huelva JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁGER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia ISABEL MENÉNDEZ-MIRANDA Servicio de Salud del Principado de Asturias JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid 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 Centro 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 Drogodependientes "San Juan de Dios", Palencia JUDIT TIRADO "MIM - 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	
<p>I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DEP. LEGAL: V-1543-1989 imprime: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706</p>							
<p>dirigir correspondencia a: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona Tel.: (+34) 932103854 • E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org • www.socidrogalcohol.org</p>							

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

factor de impacto 2015: 1.780

editorial

Patología dual: una perspectiva europea

Dual diagnosis: an European perspective

MARTA TORRENS, JOAN-IGNASI MESTRE-PINTÓ, LINDA MONTANARI, JULIAN VICENTE, ANTÒNIA DOMINGO-SALVANY 3

originales / originals

Tabaco y rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia: diseño del estudio COGNICO

Tobacco and cognitive performance in schizophrenia patients: the design of the COGNICO study

SUSANA AL-HALABÍ, SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI, EVA M DÍAZ-MESA, LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ, GERARDO FLÓREZ, EMILIA MARTÍNEZ SANTAMARÍA, MANUEL ARROJO, PILAR A SAIZ, PAZ GARCÍA-PORTILLA, JULIO BOBES 6

Diferencias de género en el éxito al dejar de fumar: resultados a corto y largo plazo

Gender differences in success at quitting smoking: Short- and long-term outcomes

ADRIANA MARQUETA, ISABEL NERÍN, PILAR GARGALLO, ASUNCIÓN BEAMONTE 13

Asociación entre victimización por bullying y consumo de sustancias entre la población universitaria de España

Association between bullying victimization and substance use among college students in Spain

FRANCISCO CARAVACA SÁNCHEZ, JAVIER NAVARRO-ZARAGOZA, AURELIO LUNA RUIZ-CABELLO, MARÍA FALCÓN ROMERO, AURELIO LUNA MALDONADO 22

Alcohol, pobreza y exclusión social: Consumo de alcohol entre personas sin hogar y en riesgo de exclusión en Madrid

Alcohol, poverty and social exclusion: Alcohol consumption among the homeless and those at risk of social exclusion in Madrid

SONIA PANADERO, JOSÉ JUAN VÁZQUEZ, ROSA MARÍA MARTÍN 33

Dosis de metadona y su relación con calidad de vida, satisfacción, psicopatología, rendimiento cognitivo y consumo adicional de sustancias no prescritas

Methadone dosage and its relationship to quality of life, satisfaction, psychopathology, cognitive performance and additional consumption of non-prescribed drugs

EDUARDO J. PEDRERO-PÉREZ, GRUPO METHAQOL 37

Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de historias clínicas

Methadone for the treatment of Prescription Opioids Dependence. A retrospective chart review

PABLO BARRIO, MOHAMED EZZELDIN, POL BRUGUERA, ANA PÉREZ, SARA MANSILLA, MARINA FÀBREGA, ANNA LLIGOÑA, SÍLVIA MONDÓN, MERCÈ BALCELLS 55

carta al editor / letter to the editor

Deterioro cognitivo secundario a trastorno por uso de benzodiazepinas y su reversibilidad: a propósito de un caso

Cognitive impairment induced by benzodiazepine use disorder and its reversibility: a case report

ADRIANA FORTEA, GIOVANNI ORIOLO, RAQUEL SÁNCHEZ-VALLE, MAGDA CASTELLVÍ, MERCEDES BALCELLS 61

boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos

NIF Profesión

Dirección Nº Piso

Tel. Población D.P. Provincia

E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2017

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

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

■ PAGARÉ:

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

..... de de 20

(Firma)

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA:

Nombre del titular de la cuenta

Nombre del Banco o Caja de Ahorros

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

Entidad Oficina D.C. Nº

Dirección Banco o C.A.:

Calle o Pza.:

Código Postal población Provincia

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

..... de de 20

Atentamente (firma del titular)

ENVIAR EL ORIGINAL DE ESTA DOMICILIACIÓN POR CORREO POSTAL

ENVIAR ESTE BOLETIN A:

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

La revista es gratuita para los socios de Socidrogalcohol

Patología dual: una perspectiva europea

Dual diagnosis: an European perspective

MARTA TORRENS^{*,**,***}, JOAN-IGNASI MESTRE-PINTÓ^{**}, LINDA MONTANARI^{****}, JULIAN VICENTE^{****},
ANTÒNIA DOMINGO-SALVANY^{*****}.

* Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; **Addiction Research Group, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques; ***Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain; ****Prevalence, Consequences and Data Management Unit, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal; ***** Drug abuse epidemiology Research Group, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

La asociación del consumo perjudicial de sustancias psicoactivas con otros problemas graves de salud es un aspecto clave en las políticas nacionales e internacionales sobre drogas. Durante mucho tiempo se han considerado casi en exclusiva las enfermedades infecciosas, sobre todo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C. En la actualidad, uno de los temas que genera más interés y preocupación en el campo de las adicciones es la detección y tratamiento de la comorbilidad entre los trastornos mentales en general y los trastornos relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas. Esta asociación, también denominada patología dual, ha ido adquiriendo mayor importancia en los últimos años a medida que han ido apareciendo estudios epidemiológicos y clínicos en los que se observa su elevada prevalencia, así como la gravedad tanto clínica como social y su asociación con mal pronóstico y el elevado coste sanitario que genera (Lieb, 2015; Torrens, Gilchrist, y Domingo-Salvany, 2011; Whiteford et al., 2013).

Los conocimientos actuales demuestran que las personas consumidoras de sustancias de abuso con comorbilidad psiquiátrica presentan un mayor número de admisiones en servicios de urgencias, mayores tasas de hospitalizaciones psiquiátricas y una mayor prevalencia de suicidio que aquellas sin trastornos mentales comórbidos. Además, muestran más comportamientos de riesgo, que generan mayor problemática orgánica (por ej. infecciones por el VIH, por el VHC, etc.), así como problemas sociales (por ej. mayores tasas de desempleo, falta de vivienda, etc...) y más comportamientos

violentos o criminales. Por otra parte, la práctica clínica ha demostrado que los trastornos comórbidos son recíprocamente interactivos y cíclicos, con mal pronóstico para ambos si no se abordan de manera conjunta (San et al., 2016). Es decir, las personas consumidoras de sustancias con comorbilidad psiquiátrica tienen mayor riesgo de cronicidad, su tratamiento es más difícil y costoso, y las posibilidades de recuperación son más reducidas. Así pues, si tenemos en cuenta los costes de atención de estos pacientes tanto en el sistema sanitario como en el legal, podemos afirmar que estos pacientes duales representan un elevado coste económico para la sociedad y conducen a grandes desafíos no sólo para los profesionales de la salud sino también para las autoridades sanitarias y del ámbito legal. Ante estas evidencias, el Observatorio Europeo de las Drogas (EMCDDA) decidió involucrarse en su estudio y encargó la realización de una publicación para la serie 'Insights'. Se trata de un Insight sobre el estado de la situación de la comorbilidad de trastornos mentales en consumidores de drogas ilegales en el seno de la Unión Europea (UE) (EMCDDA, 2015) (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe>). Esta publicación, además, derivó en un breve informe en la sección 'Perspectives on drugs' (PODs) (<http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe>).

Para elaborar el Insight, los autores revisaron las definiciones y conceptos de comorbilidad entre consumo de sustancias y trastornos mentales y los instrumentos disponibles para detectar y evaluar la presencia de comorbilidad

Recibido: Octubre 2016; Aceptado: Noviembre 2016.

Enviar correspondencia a:

Marta Torrens MD, PhD, Addiction Unit, Institute of Neuropsychiatry and Addictions.
Parc de Salut Mar, Passeig Marítim, 25-2908003 Barcelona, Spain. E-mail: mtorrens@parcdesalutmar.cat

psiquiátrica en estas personas. Así mismo realizaron una revisión de los datos epidemiológicos y de los abordajes terapéuticos, fundamentalmente en términos de servicios, en el contexto de la UE. Con este fin se realizó una búsqueda de bibliográfica exhaustiva en Medline, incluyendo las palabras clave 'comorbidity', 'dual diagnosis', 'treatment', 'epidemiology', 'health services' y 'diagnosis', de forma combinada para cubrir el máximo de la información publicada, una revisión de las guías europeas del tema publicadas, una revisión completa de los últimos informes nacionales desde el 2006 hasta el 2013 (Réseau Européen d'Information sur les Drogues et les Toxicomanies-Reitox) disponibles con información sobre este tema y, finalmente, se contactó con una serie de informantes claves de los distintos países europeos, con el fin de completar al máximo la visión de la situación y el abordaje de la comorbilidad entre el consumo de sustancias y los trastornos mentales en el contexto europeo. Las informaciones sobre la implementación de los servicios de diagnóstico dual fue revisada por cada país.

Una primera conclusión, esperable, fue que los datos epidemiológicos disponibles en la UE son muy heterogéneos. La mayoría de los estudios estaban focalizados en un trastorno mental concreto (ej. depresión mayor, esquizofrenia, primer episodio psicótico, trastorno bipolar, déficit de atención e hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, etc...), o bien en el consumo de una sustancia psicoactiva concreta (ej. opiáceos, estimulantes, cannabis, etc.). También el entorno asistencial en el que se han llevado a cabo los estudios de la comorbilidad son muy variados (centros de atención primaria, centros de tratamiento del consumo de drogas específicas, servicios de urgencias de hospitales generales, servicios psiquiátricos, prisiones, personas "sin techo", etc...). Así mismo, los instrumentos y criterios diagnósticos utilizados para determinar la presencia tanto de los distintos trastornos mentales en general, como de las distintas sustancias, incluyendo los diferentes patrones de consumo (recreativo, abuso, dependencia), son muy variados y en muchas ocasiones dificultan la posible comparación.

Finalmente, otro factor muy importante que hay que tener en cuenta para entender mejor la heterogeneidad de los resultados relativos a la prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica entre los consumidores de sustancias psicoactivas en Europa, son las diferencias en el mercado ilegal entre los distintos países de la UE (ej. anfetaminas y heroína en países del norte de Europa, cocaína en el sur de Europa...). A pesar de la gran heterogeneidad de los datos disponibles, los datos coinciden en que la prevalencia de otros trastornos mentales entre los consumidores de sustancias es mayor que en la población no consumidora.

Al igual que en los estudios realizados en EEUU o Australia, la comorbilidad psiquiátrica más común entre los consumidores de sustancias en la UE fue la depresión mayor, con una prevalencia que osciló entre el 12% y el 80%. También los estudios mostraron la menor tasa de éxito en

los tratamientos y su asociación con una mayor prevalencia de suicidio (tanto de intentos como de suicidios consumados) en comparación con los que sufrían un único trastorno. Entre los individuos con un trastorno por uso de sustancias, la depresión mayor fue más frecuente en mujeres que en hombres, observándose que además las mujeres con trastorno por uso de sustancias tenían el doble de probabilidad de sufrir una depresión mayor en comparación con las mujeres de la población general europea, por lo que este grupo de mujeres se convierte en una población especialmente vulnerable y un objetivo particularmente sensible para las políticas de tratamiento. También se han realizado estudios sobre la comorbilidad en los trastornos de ansiedad. En particular, en el trastorno de pánico y el trastorno de estrés postraumático, se ha encontrado asociación con el consumo de sustancias, con prevalencias de hasta el 35%.

La comorbilidad de consumo de sustancias es más común en personas con psicosis, en particular la esquizofrenia y el trastorno bipolar, que en la población general. Entre las personas con psicosis, los que también son consumidores de sustancias tienen un mayor riesgo de recaída y de ingreso hospitalario y una mayor mortalidad. En parte, esto es debido a que las sustancias utilizadas pueden exacerbar la psicosis o interferir con el tratamiento farmacológico o psicológico. La comorbilidad entre la esquizofrenia y los trastornos por uso de sustancias es común, con tasas de entre el 30 y el 66%. Las sustancias de uso y abuso más comunes entre los pacientes psicóticos, además de tabaco, son el alcohol y cannabis y, más recientemente, la cocaína. La relación entre la esquizofrenia y el consumo de cannabis en los jóvenes ha sido un área de especial interés, debido a la alta prevalencia del consumo de cannabis entre los jóvenes de la UE. La prevalencia de la comorbilidad de consumo de sustancias y el trastorno bipolar oscila entre el 40% y el 60%. Durante la fase maníaca del trastorno bipolar con frecuencia se produce el consumo de grandes cantidades de alcohol u otras sustancias, en particular estimulantes y cannabis. Durante la fase de depresión el consumo de sustancias también puede aumentar, y los datos indican que el alcohol puede exacerbar la depresión, y el consumo de estimulantes y cannabis puede precipitar un episodio maníaco o un episodio de síntomas mixtos. En todo caso, la presencia de un trastorno por consumo de sustancias indica un ajuste social más pobre y peores resultados terapéuticos en los pacientes bipolares. El consumo de sustancias a menudo también se asocia con trastornos de la personalidad, especialmente con el trastorno antisocial y el límite. Los individuos con un trastorno de la personalidad y un trastorno por consumo de sustancias son más propensos a tener prácticas de riesgo que los predisponen tanto a infecciones por virus de transmisión sanguínea (VHC, VIH) como a complicaciones médicas y sociales (por ejemplo conductas ilegales). Por otra parte, aunque estos pacientes pueden tener dificultad para per-

manecer en los programas de tratamiento y cumplir los planes de tratamiento, el tratamiento para el consumo de sustancias en personas con trastornos de la personalidad se asocia con una reducción en el consumo de sustancias y una reducción de los comportamientos criminales. En los últimos años, ha habido un creciente interés en la comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el consumo de sustancias. En un estudio reciente realizado en seis países europeos, se encontró que la prevalencia del TDAH en los consumidores de sustancias que buscan tratamiento oscila entre un 5% y un 33%.

A pesar de la importancia de proporcionar tratamientos eficaces para los trastornos mentales comórbidos entre los pacientes con trastorno por consumo de sustancias, los pacientes a menudo tienen dificultades no sólo en la identificación, sino también en el acceso y la coordinación de los servicios de salud mental y los servicios de adicciones. Así, en referencia a dónde reciben tratamiento estos pacientes duales, una visión general de la situación actual en los diferentes países europeos muestra que el tratamiento de los trastornos mentales y de los trastornos de consumo de sustancias se proporciona en diferentes servicios, que en la mayoría de los casos corresponden a distintas redes asistenciales, lo que dificulta la accesibilidad al tratamiento para estos individuos. La mayoría de los países de la UE tienen una red asistencial para salud mental y otra red asistencial para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, con un déficit en cada una de ellas de profesionales expertos en tratar ambos tipos de patologías, con diferencias importantes en el abordaje terapéutico, así como con regulaciones y fuentes de financiación diferentes.

Finalmente, y a tenor de los resultados observados, los autores plantean una serie de recomendaciones para el futuro, que se resumen a continuación:

- Es necesaria la detección sistemática y el tratamiento de los trastornos mentales comórbidos en sujetos con trastornos por uso de sustancias.
- Se recomienda, el uso de instrumentos validados tanto para el cribado como para el diagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica en las personas consumidoras de sustancias.
- El abordaje terapéutico de la patología dual, ya sea farmacológico, psicológico o ambos, debe tener en cuenta todos los trastornos de forma simultánea y desde el primer punto de contacto, con el fin de elegir la mejor opción para cada individuo.
- Se recomienda realizar, en el conjunto de la UE, un estudio que, utilizándola misma metodología en todos los países, permitiera conocer mejor la prevalencia y características de la comorbilidad psiquiátrica en las personas consumidoras de sustancias psicoactivas.
- Se recomienda la introducción de indicadores específicos de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con trastorno por sustancias en el sistema de indicadores

de demanda de tratamiento del Observatorio Europeo de las Drogas para poder mejorar el conocimiento y el abordaje terapéutico.

- Se recomienda realizar estudios para mejorar las estrategias terapéuticas basadas en la evidencia en estos pacientes duales.

Así pues, dada la elevada prevalencia y gravedad clínica y social, la detección y el tratamiento adecuado de los trastornos mentales y de consumo de sustancias comórbidos es uno de los desafíos más grandes que los gestores sanitarios, los profesionales y los médicos que trabajan en el campo de las adicciones a sustancias psicoactivas deben afrontar en los próximos años.

Reconocimientos

Este editorial ha sido parcialmente financiada por el Instituto de Salud Carlos III (Red de Trastornos Adictivos, UE-FEDER, RD16/0017/0010 y RD 16/0017/0013) y Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2014 SGR 790).

Referencias

- EMCDDA. (2015). *Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe, EMCDDA Insights*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- EMCDDA. (2016). *Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe, EMCDDA Perspectives On Drugs*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Lieb, R. (2015). Epidemiological Perspectives on Comorbidity Between Substance Use Disorders and Other Mental Disorders. En g. Dom y F. Moggi (Eds.), *Co-occurring Addictive and Psychiatric Disorders* (pp. 3–12). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-45375-5_1.
- San, L., Arranz, B., Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L., ... Zorrilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- Torrens, M., Gilchrist, G. y Domingo-Salvany, A. (2011). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 147–156. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382, 1575–1586. doi:10.1016/S0140-6736(13)61611-6.

Tabaco y rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia: diseño del estudio COGNICO

Tobacco and cognitive performance in schizophrenia patients: the design of the COGNICO study

SUSANA AL-HALABÍ*, SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI**, EVA M DÍAZ-MESA*, LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ*, GERARDO FLÓREZ*, ***, EMILIA MARTÍNEZ SANTAMARÍA***, MANUEL ARROJO****, PILAR A SAIZ*, PAZ GARCÍA- PORTILLA*, JULIO BOBES*.

* Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo; ** Facultad de Psicología, Universidad de Oviedo; *** Unidad de Conductas Adictivas (UCA), Hospital Santamaría Nai de Ourense; **** Servicio de Psiquiatría. Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Resumen

Las personas con esquizofrenia constituyen una parte sustancial de las personas que todavía fuman. La hipótesis de la automedicación en relación al rendimiento cognitivo mantiene que los pacientes fuman para mejorar su déficit cognitivo basándose en los efectos estimulantes de la nicotina. El objetivo de este artículo es describir la metodología del estudio COGNICO. Estudio cuasiexperimental, observacional, prospectivo, multicéntrico y con seguimiento a 3, 6, 12 y 18 meses. Fue llevado a cabo en tres ciudades del norte de España (Oviedo, Ourense y Santiago de Compostela). Se reclutaron 81 pacientes con esquizofrenia fumadores (edad media de 43,35 años (DT=8,83). 72,8% varones). Se asignaron a 3 grupos: a) control: pacientes fumadores; b) pacientes que dejan de fumar mediante parches de nicotina; c) pacientes que dejan de fumar mediante vareniclina. Como medida primaria se aplicó la batería neuropsicológica MATRICS. Además, se llevó a cabo una evaluación comprehensiva de los pacientes, que incluía el número de cigarrillos por día, la dependencia física y psicológica a la nicotina y el CO expirado. También se realizó una evaluación clínica general (PANSS, HDRS, ICG, C-SSRS) así como un seguimiento de las medidas antropométricas y los signos vitales. Se pretende identificar la relación entre el patrón de consumo de tabaco y el rendimiento cognitivo mediante la comparación de las puntuaciones en la batería neuropsicológica MATRICS durante los períodos de seguimiento.

Palabras clave: Tabaco; esquizofrenia; rendimiento cognitivo; vareniclina; parches de nicotina.

Abstract

People with schizophrenia constitute a substantial part of the people who still smoke. Regarding cognitive performance, the self-medication hypothesis states that patients smoke to improve their cognitive deficits based on the stimulating effects of nicotine. The aim of this paper is to describe in detail the methodology used in the COGNICO study. A quasi-experimental, observational, prospective, multicenter study with follow-ups over 18 months was conducted in three cities in northern Spain (Oviedo, Ourense and Santiago de Compostela). A total of 81 outpatient smokers with schizophrenia were recruited with a mean age 43.35 years (SD = 8.83), 72.8% of them male. They were assigned to 3 groups: a) control group (smokers); b) patients who quit smoking using nicotine patches; c) patients who quit smoking with Varenicline. The MATRICS neuropsychological battery was applied as a primary measure. In addition, a comprehensive assessment of patients was performed, including the number of cigarettes per day, physical and psychological dependence on nicotine and CO expired. Clinical evaluation (PANSS, HDRS, CGI, C-SSRS), anthropometric measurements and vital signs assessment was also performed. The aim is to identify the relationship between the pattern of tobacco use and cognitive performance by comparing scores on the neuropsychological battery MATRICS during the follow-up periods (3, 6, 12 and 18 months). The importance of this study lies in addressing a topical issue often ignored by clinicians: the unacceptably high rates of tobacco use in patients with severe mental disorders

Keywords: Tobacco; schizophrenia; cognitive performance; Varenicline; nicotine patches.

Recibido: Octubre 2015; Aceptado: Febrero 2016

Enviar correspondencia a:

Susana Al-Halabí, Ph.D. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM. Área de Psiquiatría - Universidad de Oviedo Facultad de Medicina. Avda. Julián Clavería, 6 - 33006 Oviedo. Email: alsusana@uniovi.es

La prevalencia del consumo de tabaco está disminuyendo progresivamente en la población general. Sin embargo, este descenso no se observa en las personas con trastornos mentales graves como la esquizofrenia (García-Portilla et al., 2014). De hecho, estos pacientes constituyen una parte sustancial de las personas que todavía fuman (Lancet, 2013) con tasas que son entre 2 y 4 veces mayores que las de la población general (Lising-Enriquez y George, 2009), o – según algunas publicaciones muy recientes – incluso cinco veces mayor (Beck, Baker y Todd, 2015). En España, la tasa de prevalencia de fumar cigarrillos en los pacientes con esquizofrenia es del 54,5% (Bobes, Arango, García-García y Rejas, 2010). Estas tasas son prácticamente el doble de la población general española, cuya prevalencia se estima en un 24,1% (Encuesta Nacional de Salud, 2011/12).

Actualmente es difícil leer una publicación científica acerca del rendimiento cognitivo en los pacientes con trastornos psicóticos que consumen tabaco sin que se aborden aspectos etiopatogénicos de este tipo de consumo o sin que se haga referencia a una posible explicación causal del origen del trastorno adictivo en este tipo de pacientes (Burda et al., 2010; Dervaux y Laquelille, 2008; Dolam et al., 2004; Sacco et al., 2005). Esta elevada prevalencia ha sido registrada en diferentes países y culturas, lo que sugiere que un hipotético factor biológico podría ser el responsable de que estos pacientes sean más propensos a fumar (De Leon, Díaz, Aguilar, Jurado y Gurpequi, 2006). La hipótesis de la automedicación supone un intento de aclarar ese posible factor mediador (Segarra et al., 2010).

Por un lado, numerosas publicaciones defienden la idea de que las personas con esquizofrenia fuman para reducir los efectos adversos de la medicación antipsicótica. De hecho, varios estudios han encontrado que estos pacientes fumadores presentan una menor prevalencia y gravedad de síntomas extrapiramidales en comparación con los pacientes que no fuman (Carrillo et al., 2003; De Leon et al., 2006; Dervaux y Laquelille, 2008). No obstante, existe una gran controversia acerca de este aspecto ya que estos resultados no siempre han sido consistentes (De Leon et al., 2006). Además, parece ser que el intento de alivio de los efectos negativos del tratamiento no podría explicar por sí mismo la alta prevalencia del consumo de tabaco, dado que ésta es similar entre los pacientes crónicos y los que manifestaron un primer episodio psicótico. Los estudios de Beratis, Katrianou y Gourzis (2001) y Kelly y McCreadie (1999) señalan que el 86-90% de los pacientes fumadores comenzaron a hacerlo antes de recibir el diagnóstico. Weiser et al. (2004) indican que aquellas personas que están en riesgo de desarrollar una esquizofrenia también presentan factores de riesgo para empezar a fumar.

Por lo tanto, algunos autores sostienen que el factor que está mediando entre el consumo de tabaco y la presencia de un trastorno psicótico debería ser una característica inherente

al trastorno que constituya un síntoma premórbido. Y este podría ser el déficit cognitivo, que en la actualidad se presenta con una característica nuclear del trastorno psicótico previa a su manifestación abierta (Andreou et al., 2015; Green y Harvey, 2014; Segarra et al., 2010).

La hipótesis de la automedicación en relación al rendimiento cognitivo mantiene que los pacientes fuman para mejorar sus déficits cognitivos basándose en los efectos estimulantes de la nicotina, que mejoraría la memoria de trabajo visuoespacial y el déficit atencional de estas personas (Depatie et al., 2002; Harris et al., 2004; Jacobsen et al., 2004; Sacco et al., 2005), así como los déficits en el procesamiento sensorial (Leonard y Adams, 2006). No obstante, a este respecto también existen resultados contradictorios, ya que tales beneficios no se han encontrado en otros estudios (Harris et al., 2004; Sacco et al., 2005), y tampoco se han encontrado esos efectos positivos en otros dominios cognitivos como la producción de lenguaje o las funciones ejecutivas (Harris et al., 2004; Sacco et al., 2005; Smith et al., 2006). En nuestro país, en un estudio publicado por Segarra et al. (2010) y llevado a cabo con pacientes con un primer episodio psicótico, se encontró que los fumadores obtuvieron mejores puntuaciones en las tareas de atención y memoria de trabajo después de la primera estabilización de los síntomas clínicos, mientras que los no fumadores obtuvieron mayores ganancias en sus puntuaciones durante el mismo período, de tal manera que, tras un año de tratamiento, ambos grupos desempeñaban por igual las tareas de atención y memoria de trabajo.

En todo caso, los efectos beneficiosos de la nicotina no justificarían el mantenimiento del nocivo hábito tabáquico, ya que el tabaco se asocia con más de 4000 toxinas y de 60 sustancias cancerígenas. Es por esto que en los últimos años algunos autores ya proponen el uso de nicotina (Levin y Rezvani, 2002; Piñeiro et al., 2014) como una vía para modificar la función cognitiva dañada en los pacientes (Smith et al., 2006; Barr et al., 2008).

Por todo lo anteriormente señalado, creemos que un mayor conocimiento sobre el papel que desempeña el consumo de tabaco en el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia puede contribuir a aclarar los interrogantes que aún existen respecto de esta cuestión y abrir nuevas vías de tratamiento para los déficits neuropsicológicos de estos pacientes basándose en los mecanismos neuronales receptores de nicotina (Levin y Rezvani, 2006). Estos mecanismos han sido identificados como un objetivo terapéutico por el programa MATRICS (*Measurement And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) del NIMH (*National Institute on Mental Health*), que ha dado lugar a una batería neuropsicológica consensuada para el estudio de la cognición en la esquizofrenia a través de una amplia evaluación científica de medidas (Nuechterlein et al., 2008).

Así, el fin de este artículo es describir la metodología del estudio COGNICO, cuyo objetivo principal es identificar la

relación entre nicotina y rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia mediante la comparación de las puntuaciones en la batería neuropsicológica MATRICS durante un período de seguimiento de 18 meses.

Método

Diseño del estudio

Estudio cuasiexperimental, observacional, prospectivo, multicéntrico y con seguimiento a 3, 6, 12 y 18 meses. Fue llevado a cabo en tres ciudades del norte de España (Oviedo, Ourense y Santiago de Compostela) entre 2012 y 2015. La muestra se reclutó en 2 centros de salud mental de Oviedo (CSM Corredoria y CSM La Ería), el Hospital Psiquiátrico de Conxo en Santiago de Compostela y la Unidad de Conductas Adictivas del Complejo Hospitalario de Ourense. El estudio cuenta con tres grupos de participantes:

- Pacientes con esquizofrenia fumadores.
- Pacientes con esquizofrenia que dejan de fumar en el momento de iniciarse el estudio (después de la evaluación basal) mediante un tratamiento sustitutivo de la nicotina: parches de nicotina.
- Pacientes con esquizofrenia que dejan de fumar en el momento de iniciarse el estudio (después de la evaluación basal) y lo hacen mediante métodos que no incluyen el uso de sustitutivos de la nicotina: vareniclina.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias. Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Participantes

Los participantes en el estudio son pacientes con diagnóstico de esquizofrenia bajo tratamiento ambulatorio de mantenimiento. El objetivo inicial de reclutamiento de pacientes para este estudio fue de 20 sujetos por cada grupo de estudio (n = 60). Finalmente, un total de 81 pacientes participaron en el estudio con una media de edad de 43,35 años (DT=8,83). El 72,8% fueron varones (n = 59). De ellos, 25 pacientes (30,9%) fueron asignados al grupo control, 32 (39,5%) al grupo de parches de nicotina y 24 (29,6%) al grupo de vareniclina. El consumo medio de cigarrillos por día en la evaluación basal fue el siguiente: grupo control = 29,76 (DT=13,13); grupo parches de nicotina = 26,81 (DT=11,85); grupo vareniclina = 27,63 (DT=12,13).

La selección de los pacientes se realizó entre aquellos que habían manifestado su deseo de dejar de fumar, o aquellos pacientes fumadores que quisieron colaborar.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: (1) diagnóstico de esquizofrenia según criterios CIE-10 para investigación y que, a juicio del clínico, hubiesen estado estables clínicamente al menos en los 6 meses previos (sin hospita-

Tabla 1. Áreas e instrumentos de evaluación del estudio COGNICO

Área de evaluación	Instrumentos de evaluación / Parámetros biológicos	
Consumo de tabaco	Patrón de consumo	Cigarrillos por día (CPD). Nivel de Monóxido de Carbono (CO) expirado.
	Dependencia nicotínica	Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina (FTND). Cuestionario Glover-Nilsson de Dependencia Psicológica (TGN).
Otras sustancias	Cafeína	Consumo diario
	Otras	Cualquier consumo.
Psicopatología	Esquizofrenia	Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS).
	Depresión	Escala de Depresión de Hamilton (HDRS).
	Tentativas de Suicidio	Escala Columbia de Gravedad del Suicidio (C-SSRS).
	Gravedad	Escala de Impresión Clínica Global: Gravedad (ICG-G) y Cambio (ICG-C).
Evaluación biológica	Antropometría	Peso, estatura, IMC, perímetro abdominal.
	Signos vitales	Presión arterial, pulso.
Evaluación neuropsicológica	Batería MATRICS	Velocidad de Procesamiento: <i>Fluidez Semántica (FAS)</i> , <i>Breve Evaluación de la Cognición en Esquizofrenia (BACS)</i> y <i>Test de Trazado Parte A (TMT A)</i> . Atención y Vigilancia: <i>Test de Ejecución Continuada</i> y <i>Pares Idénticos (CPT-IP)</i> . Memoria de Trabajo: <i>Span Letras-Números</i> y <i>Escala de Memoria Wechsler (WMS-III)</i> . Aprendizaje Verbal: <i>Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins (HVLT)</i> . Memoria Visual: <i>Test Breve de Memoria Visoespacial (BVMT)</i> . Razonamiento y Solución de Problemas: <i>Batería de Evaluación Neuropsicológica (NAB)</i> . Cognición Social: <i>Test de Inteligencia Emocional Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT)</i> .

lizaciones o reagudizaciones sintomatológicas significativas que hayan requerido una intensificación del nivel de cuidados psiquiátricos) y que se encuentren en tratamiento de mantenimiento; (2) fumadores actuales de al menos 10 pitillos/día durante el último año sin un periodo de abstinencia mayor de 1 mes en ese último año; (3) edad comprendida entre los 18 y 65 años; (4) no ideación suicida actual y (5) consentimiento informado firmado. Los pacientes fueron excluidos si cumplían alguno de los siguientes criterios: (1) puntuaciones superiores a 70 puntos en la PANSS o superiores a 20 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS), (2) presencia de comportamientos o ideación suicida grave en los 6 meses previos, o (3) historia de daño cerebral orgánico incluyendo epilepsia, tumores, traumatismos craneoencefálicos con deterioro cognitivo significativo.

Variables e instrumentos de evaluación

Todas las evaluaciones (ver Tabla 1) fueron llevadas a cabo por psicólogos y psiquiatras debidamente entrenados para tal fin y se realizaron durante todos los seguimientos (excepto los datos sociodemográficos y clínicos que sólo se recogieron durante la evaluación basal).

Datos sociodemográficos y clínicos

Se recogieron los datos de edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, profesión y situación laboral. Los datos clínicos registrados fueron los siguientes: diagnóstico principal (realizado por un psiquiatra), diagnóstico secundario, duración del trastorno, primer episodio, intentos previos de suicidio y tratamiento psicofarmacológico actual.

Medidas antropométricas y signos vitales

Se midió la altura, el peso (sin chaquetas o abrigos y sin zapatos) y el perímetro abdominal. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). Los signos vitales que se recogieron fueron el pulso y la presión arterial, ambos medidos después de unos minutos de reposo del paciente.

Patrón de consumo de tabaco

El patrón de consumo de tabaco se registró mediante los siguientes parámetros: el número de cigarrillos fumados por día, nivel de monóxido de carbono (CO) expirado, y dependencia física y psicológica a la nicotina. Se evaluó la posible presencia de síntomas de abstinencia a la nicotina mediante los criterios del DSM-IV-TR.

- *Número de Cigarrillos por Día* (CPD): el número de CPD se puede considerar una medida válida de la dependencia nicotínica. Dado que no existe ningún consenso a la hora de clasificar a los fumadores en niveles bajos y altos de consumo, en este estudio se decidió clasificarlos en los siguientes grupos basándonos en los criterios de García-Portilla et al., 2014: consumo leve (CPD < 10 cigarrillos), moderado (CPD = 11-20 cigarrillos), y alto (CPD = > 20 cigarrillos).

- *Nivel de Monóxido de Carbono Expirado* (CO): se evaluó utilizando un piCOsimple™ Smokerlizer®. El punto de corte para el criterio de “fumadores actuales” fue de 6ppm (siguiendo instrucciones del fabricante). Las mediciones de CO se realizaron siempre a primeras horas de la mañana.
- *Test Fagerström de Dependencia a la Nicotina* (TFDN) (Becona y Vazquez, 1998). Incluye un total de 6 ítems que evalúan el grado de dependencia fisiológica. La puntuación total oscila entre 0 y 10 puntos, y categoriza a los participantes en dependencia leve (0-3), moderada (4-7) y grave (8-10).
- *Test de Glover-Nilsson* (TGN) (Nerin et al., 2005). Está compuesto por 11 ítems que evalúan la dependencia psicológica y conductual a la nicotina. A partir de sus puntuaciones se clasifica a los participantes en cuatro niveles: dependencia leve (0-11), moderada (12-22), fuerte (23-33) y muy fuerte (34-44).

Consumo de sustancias

Se evaluó el consumo de cafeína, alcohol, cannabis, cocaína y otras sustancias.

Evaluación neuropsicológica

Para la evaluación del funcionamiento neuropsicológico se utilizó la batería de consenso MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (Nuechterlein et al., 2008). Véase Tabla 1 para una descripción más detallada.

Evaluación psicopatológica

Los instrumentos de evaluación clínica incluían las siguientes escalas:

- *Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia* (PANSS) (Peralta y Cuesta, 1994): evalúa la gravedad de los síntomas (positivos, negativos y psicopatología general) de la esquizofrenia. Cada ítem tiene una puntuación de 0 a 7 (la puntuación total oscila entre 30 y 120). Puntuaciones más altas indican mayor gravedad de los síntomas.
- *Escala Hamilton para la Depresión* (HDRS) (Bobes et al., 2003): consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Proporciona una puntuación global que oscila entre 0 y 52 puntos. A mayor puntuación, mayor gravedad.
- *Escala de Columbia de Valoración de la Gravedad del Suicidio* (C-SSRS) (Al-Halabí et al., en prensa): entrevista semiestructurada que evalúa la tanto la ideación como la conducta suicidas. No existe una puntuación global ni puntos de corte definidos.
- *Impresión Clínica Global en sus versiones de Gravedad y Cambio* (ICG-G e ICG-C) (Guy, 1976): evalúa la gravedad total del trastorno (esquizofrenia, en este caso).

Cada ítem se puntúa en una escala Likert de 7 puntos (desde normal a extremadamente enfermo).

Tratamiento para dejar de fumar

La elección del método para dejar de fumar fue realizada en función de la disponibilidad del tratamiento, las experiencias previas del paciente y sus preferencias, y el juicio clínico. Los tratamientos farmacológicos utilizados en este estudio fueron aquellos aprobados y considerados como primera opción por el Servicio de Salud Pública de Estado Unidos (Guideline Update Panel, 2008). Asimismo, la Asociación Europea de Psiquiatría (EPA) incluye los parches de nicotina y la vareniclina dentro de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar en todos los pacientes con algún tipo de trastorno mental (Rüther et al., 2014). Las dosificaciones se realizaron siguiendo el protocolo habitual (García-Portilla et al., 2014). En caso de descompensación psicopatológica o efectos adversos importantes estaba previsto suspender el tratamiento y excluir al participante del estudio. Adicionalmente, todos los pacientes que iniciaron el tratamiento para dejar de fumar recibieron consejo dietético, técnicas de control estimular (eliminar estímulos elicítadores de fumar) y sugerencias para la adquisición de hábitos saludables.

Plan Estadístico

Se obtendrán los estadísticos descriptivos para todas las variables clínicas y sociodemográficas y se analizarán las posibles diferencias previas entre los grupos. Como medida principal se examinarán los cambios en las puntuaciones medias de la batería MATRICS en cada uno de los momentos de evaluación (3, 6, 12 y 18 meses). Se analizará si el rendimiento cognitivo es significativamente diferente entre los pacientes fumadores y los que dejan de fumar. A su vez, se analizará si hay diferencias entre los que dejan de fumar mediante sustitutos de la nicotina y los que lo hacen mediante otros métodos. Igualmente, como resultados secundarios, se examinarán los cambios en las puntuaciones medias de las escalas de evaluación clínica (PANSS, HDRS, C-SSRS, ICG). Previamente a los análisis estadísticos, se examinarán las características de la distribución de la muestra y la presencia de *outliers*. Se considerará un nivel de significación estadística bilateral con un nivel de confianza del 95%.

Discusión

Este artículo describe con detalle la metodología diseñada y utilizada en el estudio COGNICO, cuyo objetivo es identificar la relación entre nicotina y rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Para ello, se llevará a cabo la comparación de las puntuaciones obtenidas por los participantes en la batería neuropsicológica MATRICS durante un período de seguimiento de 3, 6, 12 y 18 meses.

La importancia de este estudio radica en que aborda un tema que con frecuencia ha sido ignorado por los profesio-

nales de la salud mental: la tasa de consumo de tabaco entre los pacientes con esquizofrenia es alarmantemente alta (Bachiller et al., 2015; García-Portilla et al., 2014). A este respecto, la Asociación Europea de Psiquiatría (EPA) señala la necesidad de llevar a cabo intervenciones en este área, así como conocer el impacto que tiene la dependencia del tabaco en nuestros pacientes (Rüther et al., 2013). Precisamente este estudio se enmarca en esa línea de investigación. A pesar de todo lo anterior, sólo unos pocos estudios han examinado la eficacia y seguridad de los programas para dejar de fumar en pacientes con trastornos mentales (García-Portilla et al., 2014).

Uno de los últimos trabajos publicados sobre este tema (Asahre, Falcones y Lerman, 2014), lejos de arrojar luz, deja constancia de que estamos ante un tema complejo que aún no ha sido resuelto. Estos autores señalan que el abandono de nicotina está asociado con déficits neurocognitivos que incluyen la atención sostenida, la memoria de trabajo y la respuesta de inhibición. Y añaden: “lo que está claro tras nuestra revisión es que los efectos de la abstinencia de la nicotina sobre la función cognitiva son mucho más complejos de lo que se teorizó inicialmente”. Boggs, Carlson, Cortes-Briones, Krystal y D’Souza (2014) señalan que es necesario un mayor conocimiento del sistema nicotínico para determinar si estamos ante una nueva diana terapéutica que permita mejorar el rendimiento cognitivo.

Uno de los puntos fuertes de este estudio es su validez externa y la generalidad de los resultados. Los criterios de inclusión y exclusión utilizados nos han permitido reclutar pacientes “reales”. Nuestro objetivo es estudiar qué ocurre con nuestros pacientes cuando dejan de fumar, sin necesidad de utilizar métodos sofisticados de laboratorio para evaluar los *mg* de nicotina u otras condiciones experimentales poco factibles en la práctica cotidiana. Otro aspecto positivo es el tamaño de la muestra. Aunque 81 pacientes no es un número muy ambicioso, la mayoría de los estudios publicados incluyen un tamaño muestral inferior (García-Portilla et al., 2014). Además de lo anteriormente señalado, nos gustaría destacar que se llevó a cabo una evaluación comprehensiva de los pacientes, ya que no sólo se ha aplicado la MATRICS o registrado el número de cigarrillos, sino que se han tenido en cuenta otros aspectos del patrón de consumo de tabaco como la dependencia física y psicológica y el CO. También se ha realizado una evaluación clínica general, incluyendo ideación suicida, con instrumentos fiables y válidos, así como un seguimiento de las medidas antropométricas y los signos vitales. Todo ello añade valor a este estudio.

No obstante, existen limitaciones. La más importante es la ausencia de un grupo control de pacientes que, no siendo fumadores, comiencen a fumar justo después de la evaluación basal del estudio. Las evidentes dificultades para conseguir este tipo de muestra son de carácter empírico y ético. Asimismo, otra limitación sería el hecho de que el tratamiento para dejar de fumar sea de carácter naturalístico, no

controlado. Sin embargo este tipo de limitaciones, inherentes a los estudios abiertos, garantizan una mayor semejanza con la práctica clínica cotidiana.

Reconocimientos

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Referencia: PI11/01891), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (Unión Europea. “Una forma de hacer Europa”) y gestionado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

- Al-Halabí, S., Sáiz, P.A., Burón, P., Garrido, M., Benabarre, A., Jiménez, E., ... Bobes, J. (en prensa). Validation of a Spanish version of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*.
- Andreou, C., Schneider, B.C., Balzan, R., Luedecke, D., Roesch-Ely, D., Moritz, S. (2015). Neurocognitive deficits are relevant for the jumping-to-conclusions bias, but not for delusions: A longitudinal study. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 8–11. doi:10.1016/j.scog.2015.02.001.
- Ashare, R.L., Falcones, M., y Lerman, C. (2014). Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology*, 76, 581–591. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.034.
- Bachiller, D., Grau-López, L., Barral, C., Daigre, C., Alberich, C., Rodríguez-Cintas, L., ... Roncero, C. (2015). Grupo motivacional en unidad hospitalaria desintoxicación, su influencia en mantenimiento de la abstinencia y retención al tratamiento tras alta. *Adicciones*, 27, 09–118.
- Barr, R.S., Culhane, M.A., Jubelt, L.E., Mufti, R.S., Dyer, M.A., Weiss, A.P., ... Evins, A.E. (2008). The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*, 33, 480–490.
- Beck, A.K., Baker, A.L., y Todd, J. (2015). Smoking in schizophrenia: cognitive impact of nicotine and relationship to smoking motivators. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 26–32. doi:10.1016/j.scog.2014.12.001.
- Becoña, E., y Vazquez, F.L. (1998). The Fagerstrom test for nicotine dependence in a Spanish sample. *Psychological Report*, 83, 1455–1458.
- Beratis, S., Katrivanou, A., y Gourzis, P. (2001) Factors affecting smoking in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 42, 393–402.
- Bobes, J., Arango, C., García-García, M., y Rejas, J. (2010). Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophrenia Research*, 119, 101–109. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1030.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., e Ibarra, N. (2003). A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Medicina Clínica*, 120, 693–700.
- Boggs, D.L., Carlson, J., Cortes-Briones, J., Krystal, J.H., y D’Souza, D.C. (2014). Going up in smoke? A review of nAChRs-based treatment strategies for improving cognition in schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 5077-5792.
- Burda, K., Czubak, A., Nowakowska, E., Kus, K., Metelska, J., y Nowakowska, A. (2010). Interactions of nicotine and drugs used in the treatment of mental illnesses with respect to cognitive functions. *Arzneimittelforschung*, 60, 527–543. doi: 10.1055/s-0031-1296322.
- Carrillo, J.A., Herraiz, A.G., Ramos, S.I., Gervaisni, G., Vizcaíno, S., y Benítez, J. (2003). Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1*2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 119–127.
- Depatie, L., O’Driscoll, G.A., Holahan, A.L., Atikson, V., Thayundayil, J.X., Kin, N.N., y Lal, S., (2002). Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*, 27, 1056–1070.
- De Leon, J., Díaz, F.J., Aguilar, M.C., Jurado, D., y Gurpequi, M. (2006). Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self-medication hypothesis. *Schizophrenia Research*, 86, 256–268.
- Dervaux, A., y Laquelille, X. (2008). Tobacco and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale*, 34, 299–305. doi: 10.1016/j.encep.2007.04.003.
- Dolam, S.L., Sacco, K.A., Termine, A., Seyal, A.A., Dudas, M.M., Vessicchio, J.C., ... George, T.P. (2004). Neuropsychological deficits are associated with smoking cessation treatment failure in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 263–275.
- Encuesta Nacional de salud 2011/2012. Recuperado con fecha 28 de octubre de 2015 de <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>.
- García-Portilla, M.P., García-Álvarez, L., Saiz, P.A., Díaz-Mesa, E., Galván G., Sarramea, F., ... Bobes, J. (2014). Effectiveness of a multi-component smoking cessation support programme (McSCSP) for patients with severe mental disorders: study design. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 373–389.

- Green, M.F., y Harvey, P.D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1, 1-9. doi:10.1016/j.scog.2014.02.001.
- Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff (2008). Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respiratory Care*, 53, 1217–1222.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH.
- Harris, J.G., Kongs, S., Allensworth, D., Martin, L., Tregellas, J., Sullivan B., y Freedman, R. (2004). Effects of nicotine on cognitive deficit in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1378–1385.
- Jacobsen, L.K., D’Souza, D.C., Mencl, W.E., Pugh, K.R., Skudlarski, P., y Krystal, J.H. (2004). Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55, 850–858.
- Kelly, C., y McCreadie, R.G. (1999) Smoking habits, currents symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nitthsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1751–1757.
- Lancet, E. (2013) Smoke alarm: Mental illness and tobacco. *Lancet*, 381, 1071.
- Leonard, S., y Adams, C.E. (2006). Smoking cessation and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1877.
- Levin, E.D., y Rezvani, A.H. (2002). Nicotinic treatment for cognitive dysfunction. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 4, 423–431.
- Levin, E.D., y Rezvani, A.H. (2006). Nicotinic–antipsychotic drug interactions and cognitive function. *Experientia Supplementum*, 98, 125–205.
- Lising–Enriquez, K., y George, T.P. (2009). Treatment of comorbid tobacco use in people with serious mental illness. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, E1–E2.
- Nerin, I., Crucelaegui, A., Novella, P., Beamonte, A., Sobradie, N., Bernal, V., Gargallo, P. (2005) Assessment of behavioral dependence with the glover–nilsson test in smoking cessation treatment. *Archivos de Bronconeumología*, 41, 493–498.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., ... Marder, S.R. (2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165, 203–213.
- Peralta, V., y Cuesta, M.J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatric Research*, 53, 31–40.
- Piñeiro, B., López–Durán, A., Fernández del Río, E., Martínez, U., Brandon, T.H., y Becoña, E. (2014). Craving and nicotine withdrawal in a Spanish smoking cessation sample Craving y abstinencia de la nicotina en fumadores españoles en un tratamiento para dejar de fumar. *Adicciones*, 26, 230–237.
- Rüther, T., Bobes, J., De Hert, M., Svensson, T., Mann, K., Batra, A., ... Möller, H.J. (2014). EPA—Position statement on smoking and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *European Psychiatry*, 29, 65–82. doi:10.1016/J.EURPSY.2013.11.002.
- Sacco, K.A., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M.M., Vessichio, J.C., Krishnan–Sarin, S., y George, T.P. (2005). Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 62, 649–659.
- Segarra, R., Zabala, A., Eguíluz, J.I., Ojeda, N., Elizagarate, E., Sánchez, P., ... Gutiérrez, M. (2010). Cognitive performance and smoking in first–episode psychosis: the self–medication hypothesis. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 261, 241–250. doi:10.1007/s00406–010–0146–6.
- Smith, R. C., Warner–Cohen, J., Matute, M., Butler, E., Kelly, E., Vaidhyathanaswamy, S., y Khan, A. (2006). Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 31, 637–643.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I., Yasvitzky, B., Rabinowitz, J., Lubin, G., ... Davidson, M. (2004). Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical–prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1219–1223.

Diferencias de género en el éxito al dejar de fumar: resultados a corto y largo plazo

Gender differences in success at quitting smoking: Short- and long-term outcomes

ADRIANA MARQUETA*, ISABEL NERÍN**, PÍLAR GARGALLO***, ASUNCIÓN BEAMONTE***

*Unidad de Tabaquismo. Universidad de Zaragoza, España; **Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, España; ***Departamento de Métodos Estadísticos, Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales, Universidad de Zaragoza, España.

Resumen

Los tratamientos para dejar de fumar son eficaces en hombres y mujeres. Sin embargo, las posibles diferencias encontradas en los resultados del tratamiento aún son objeto de controversia. Este estudio analiza si existen diferencias entre hombres y mujeres en el éxito al dejar de fumar a corto y largo plazo (> 1 año) con un programa de tratamiento que incluye la perspectiva de género. Se realizó una encuesta telefónica en fumadores atendidos en una unidad de tabaquismo. Los pacientes que completaron con éxito el tratamiento (3 meses), fueron encuestados telefónicamente para determinar su abstinencia a largo plazo; se validó la abstinencia mediante cooximetría (CO espirado ≤ 10 ppm) en los que se mantenían abstinentes. La probabilidad de permanecer abstinentes a largo plazo se calculó utilizando un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La tasa de éxito del tratamiento fue de 41,3% (538/1302), sin diferencias por sexo. El 89% (479/538) fue localizado por teléfono y el 47,6% (256/479) se mantenía abstinentes sin diferencias por sexo ($p = .519$); la abstinencia fue validada en 191 de 256 (53,9% hombres y 46,1% mujeres). En el análisis de supervivencia, la probabilidad de que los hombres y las mujeres mantuvieran la abstinencia a largo plazo no fue significativa. No hay diferencias por sexo en el resultado del tratamiento para dejar de fumar, que incluyan aspectos de género, a corto y largo plazo (> 1 año).

Palabras clave: Tabaquismo; cesación tabáquica; género y salud; mujeres; análisis de supervivencia.

Abstract

Smoking cessation treatments are effective in men and women. However, possible sex-related differences in the outcome of these treatments remain a controversial topic. This study evaluated whether there were differences between men and women in the success of smoking cessation treatment, including gender-tailored components, in the short and long term (> 1 year). A telephone survey was carried out between September 2008 and June 2009 in smokers attended in a Smoking Cessation Clinic. All patients who have successfully completed treatment (3 months) were surveyed by telephone to determine their long-term abstinence. Those who remained abstinent were requested to attend the Smoking Cessation Clinic for biochemical validation (expired CO ≤ 10 ppm). The probability of remaining abstinent in the long-term was calculated using a Kaplan-Meier survival analysis. The treatment success rate at 3-months was 41.3% (538/1302) with no differences by sex 89% (479/538) among those located in the telephonic follow-up study and 47.6% (256/479) were abstinent without differences by sex ($p = .519$); abstinence was validated with CO less than 10 ppm in 191 of the 256 (53.9% men and 46.1% women). In the survival analysis, the probability of men and women remaining abstinent in the long-term was not significant. There are no differences by sex in the outcome of smoking cessation treatment that included gender-tailored components in the short and long term (> 1 year).

Keywords: Smoking; smoking cessation; gender and health; women; survival analysis.

Recibido: Junio 2015; Aceptado: Enero 2016

Enviar correspondencia a:

Adriana Marqueta Baile. P^o Pamplona 4-6, 8^o B. 50004. Zaragoza. Spain.
E-mail: amarqueta@cop.es

El tabaquismo es el problema de salud prioritario de los países desarrollados y un problema emergente en los países en vías de desarrollo (López, Mathers, Ezzati, Jamison, y Murray, 2006). A nivel global, la prevalencia de fumadores es más alta en hombres que en mujeres, aunque está aumentando entre mujeres jóvenes (Amos, Greaves, Nichter, y Bloch, 2012). Como resultado de estas diferencias en la prevalencia de tabaquismo por sexo, hasta la fecha la mortalidad asociada al tabaquismo ha sido más elevada entre los hombres. No obstante, en algunos países desarrollados, el aumento del hábito de fumar entre las mujeres también ha provocado un aumento en la mortalidad asociada entre las mujeres, en comparación con años anteriores. Por ello, en muchos países el consumo de tabaco entre las mujeres ya se ha convertido en una preocupación importante de los sistemas de salud públicos (Croghan et al., 2009; Banegas et al., 2011; US Department of Health and Human Services, 2001).

Ayudar a las personas fumadoras a dejar de fumar es una de las medidas para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionada con el tabaquismo (Peto et al., 2000). Los tratamientos para dejar de fumar recomendados por las directrices principales de la práctica clínica han mostrado la misma efectividad en hombres y mujeres (Munafo, Bradburn, Bowes, y David, 2004; Perkins y Scott, 2008). No obstante, las posibles diferencias por sexo halladas en los resultados de dichos tratamientos es un tema controvertido.

Inicialmente, al comienzo de la década de los ochenta, un informe del Director General de Salud Pública (US Department of Health and Human Services, 1980) concluyó que las mujeres tenían mayor dificultad en dejar de fumar, aunque estudios posteriores sugirieron que esta conclusión fue quizás prematura (Whitlock, Vogt, Hollis, y Lichtenstein, 1997). En general, los estudios que evaluaron posibles diferencias en los resultados de tratamientos para dejar de fumar tuvieron resultados diferentes. De esta manera, Whitlock et al. (1997) no halló diferencias por sexo en una intervención clínica breve para dejar de fumar y Croghan et al. (2009) tampoco encontró diferencias en un programa de tratamiento clínico. De la misma manera, un meta análisis de 11 ensayos clínicos con terapia sustitutiva de nicotina (TRN) para dejar de fumar no encontró diferencias por sexo entre fumadores hombres y mujeres (Munafo et al., 2004). Por lo contrario, Osler, Prescott, Godtfredsen, Hein, y Schnohr (1999) encontraron que las mujeres tenían peores resultados al dejar de fumar espontáneamente, mientras que Piper et al. (2010) observaron que las mujeres tenían menor probabilidad de dejar de fumar con éxito cuando se usaba farmacoterapia. Por otro lado, Cepeda, Reynoso, y Erath (2004) observaron que el éxito al dejar de fumar con TSN, estaba mediado por la intensidad del apoyo conductual (mayor intensidad de apoyo para las mujeres) y que las mujeres tenían peores resultados al año, en comparación con los hombres, un resultado similar al de Perkins y Sco-

tt (2008). Por último, Scharf y Shiffman (2004) concluyeron que las mujeres tenían menor éxito en dejar de fumar que los hombres, independientemente del tratamiento. En cuanto al seguimiento, muchos estudios han evaluado el éxito de los tratamientos para dejar de fumar por sexo a corto y medio plazo (tres y seis meses de abstinencia), e incluso hasta un año (Croghan et al., 2009; Puente et al., 2011), pero muy pocos han continuado el seguimiento a largo plazo, más allá de los 12 meses (Bjornson et al., 1995; Osler et al., 1999; Wetter et al., 2004), también con resultados contradictorios.

Como se puede observar, las diferencias metodológicas de todos estos estudios pueden explicar, parcialmente, la variedad en los resultados: diferencias en los tratamientos implementados (con o sin farmacoterapia), variedad de los criterios metodológicos para definir abstinencia (autoinformes o medidas bioquímicas), o distintas duraciones de los periodos de seguimiento. Todas estas diferencias dificultan las comparaciones fiables entre estudios.

El objetivo de este estudio fue determinar si existían diferencias entre hombres y mujeres en el éxito de tratamientos para dejar de fumar a corto y largo plazo en un programa de cesación tabáquica que incluye la perspectiva de género.

Métodos

Participantes

Se realizó una encuesta telefónica en fumadores atendidos en una Unidad de Tabaquismo entre el 2002 y el 2007 (inclusive). Los participantes fueron personas fumadoras que solicitaron el tratamiento y habían dejado de fumar con éxito al finalizar el mismo. Esta Unidad es un servicio público que ofrece tratamiento a fumadores que lo solicitan para dejar de fumar o que son derivados por su médico de atención primaria (médico de cabecera) o especialista. Los criterios de inclusión para acceder al tratamiento eran ser fumador mayor de 18 años y voluntariamente acordar iniciar el tratamiento, y los criterios de exclusión eran tener un trastorno psiquiátrico no controlado, otra dependencia de drogas activa o, en caso de ser mujer, estar embarazada. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio.

Intervención

El programa de cesación tabáquica usa un formato de sesiones grupales de 60 minutos durante 3 meses. Las citas de seguimiento se fijaron de la siguiente manera: primera sesión, el día previo a dejar de fumar; segunda sesión, el día después de dejar de fumar; una cita de refuerzo semanal durante el primer mes; y a los seis, nueve y doce semanas de abstinencia; en resumen, nueve sesiones a lo largo de los tres meses. Todas las sesiones eran en grupo (hombres y

mujeres juntos) con el mismo día para dejar de fumar fijado para todos.

El tratamiento de cesación tabáquica ofrecido es una intervención que integra varios componentes: tratamiento cognitivo conductual en grupo con tratamiento farmacológico usando las medicaciones recomendadas por las directrices de los tratamientos para dejar de fumar, tales como la Terapia de Reemplazo de Nicotina (TSN), Bupropión y Vareniclina (Fiore et al., 2008); el seguimiento del tratamiento farmacológico se realizó a la vez que las sesiones grupales. Profesionales sanitarios con una experiencia dilatada en terapia grupal dirigieron el tratamiento.

En la terapia cognitiva conductual, todos los participantes recibieron terapia enfocada en prepararse para dejar de fumar, las ventajas de la cesación, cómo afrontar los deseos de fumar y acerca de la prevención de recaídas. La terapia cognitiva también incluyó estrategias específicamente dirigidas a las mujeres para reducir su preocupación por el peso y la imagen corporal, saber cómo romper la relación entre situaciones que dan pie a fumar y el acto de fumar, y estrategias para afrontar emociones negativas.

Medidas

Durante la cita inicial, y antes de iniciar el tratamiento de cesación tabáquica, se recogieron datos sociodemográficos de todos los participantes (sexo, edad, estado civil, nivel de estudios, situación laboral) y relacionados con fumar, incluyendo el número de cigarrillos fumados por día, años como fumador, número de intentos previos para dejar de fumar (0, 1 ó 2, y 3 o más), y el grado de dependencia de la nicotina (Test de Fagerström) (Fagerström y Schneider, 1989). El nivel basal de CO se midió usando un cooxímetro Mini Smokerlyzer (Bedfont Scientific Ltd., Rochester, Reino Unido) (Jarvis, Russell, y Saloojee, 1980). Finalmente, se completó un historial médico (hipertensión, niveles de colesterol, enfermedad cardiovascular, hiper- o hipotiroidismo, y cáncer). También informaron sobre su historia previa de ansiedad y/o depresión que requirió tratamiento farmacológico. Dos variables se usaron para recopilar esta información: historia de depresión antes y durante el tratamiento de cesación tabáquica. En esta primera cita, el tratamiento farmacológico se recetó según el perfil individual de cada fumador.

Se recogió la abstinencia continua, es decir, no fumar nada desde el día de dejar de fumar hasta el final del tratamiento (3 meses); valores de CO de ≤ 10 ppm validaban la consideración de un tratamiento exitoso. Se evaluó el CO en aire espirado en cada cita de seguimiento. Se utilizó el criterio de intención de tratar para evaluar el porcentaje de éxito, la tasa de éxito se definió como la proporción de participantes abstinentes (abstinencia continua y validación del CO) en comparación con la totalidad de participantes que iniciaron el tratamiento. Ambos criterios (éxito y tasa de éxito) se fijaron según las recomendaciones para informar del

resultado del tratamiento de cesación tabáquica (Hughes et al., 2003). Se consideraron a todos los participantes que no estuvieron presentes durante la sesión final del tratamiento (semana 12) como fumadores.

Seguimiento

Con el fin de analizar la abstinencia a largo plazo (> 1 año), se realizó una encuesta telefónica a todos los participantes abstinentes al final del tratamiento (3 meses) entre septiembre de 2008 y junio de 2009. Entrevistadores formados llamaron a cada participante hasta un máximo de cinco veces en dos periodos diferentes de tiempo. Dada la naturaleza telefónica de este seguimiento, se pidió a aquellos participantes que informaron haber dejado de fumar desde que recibió el tratamiento que acudiese a la Unidad para comprobar su abstinencia con medidas bioquímicas.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra íntegra, con las variables cualitativas expresadas como frecuencias absolutas y la proporción equivalente de cada categoría y las variables cuantitativas como medias y desviaciones estándar. Se compararon las características usando pruebas t para dos muestras para las variables continuas y el test de chi cuadrado para las variables categóricas; se usó el test de chi cuadrado para comparar los resultados a corto plazo. En cualquier caso, se usaron valores p de $\leq ,05$ a ambos lados para denotar significación estadística.

En el seguimiento telefónico, el tiempo de abstinencia se calculó como el número de meses desde el fin del tratamiento hasta la fecha de dicha entrevista. Se realizó un análisis de supervivencia usando el método Kaplan-Meier para analizar la probabilidad de mantener la abstinencia a largo plazo, con el test de Tarone-Ware para estudiar las posibles diferencias en la supervivencia entre hombres y mujeres (Hughes et al., 2003; Tarone y Ware, 1977). Usamos el test de Tarone-Ware para evaluar los gráficos del estimador de Kaplan-Meier de los diferentes grupos porque dicho test está diseñado para tener una buena potencia en un amplio rango de funciones de supervivencia. Se analizaron los datos usando SPSS© versión 15.0.

Resultados

Un total de 1472 personas, 768 hombres (52,2%) y 704 mujeres (47,8%), realizaron la historia clínica. La edad media era de 43,2 (DE = 10,3) años. De estos, 170 (11,5%) decidieron no participar en el tratamiento de cesación tabáquica, 90 (52,9%) hombres y 80 (47,1%) mujeres. Todas aquellas personas que decidieron no participar en el tratamiento de cesación tabáquica (170) fueron excluidos del estudio y, por lo tanto, no fueron incluidos en los análisis posteriores.

Tabla 1. Características de los pacientes que iniciaron el tratamiento de cesación tabáquica (2002-2007) (N = 1302)

	Total % (N)	Hombres % (N)	Mujeres % (N)	p
Sociodemográficos				
Edad (DE)	43,4 (10,2)	44,2 (10,4)	42,5 (9,9)	,002
Estado civil %(N)				<,0001
Soltero	23,5 (306)	20,1 (136)	27,3 (170)	
Divorciado o viudo	10,0 (130)	6,3 (43)	13,9 (87)	
Casado	66,5 (866)	73,6 (499)	58,8 (367)	
Nivel de estudios %(N)				<,0001
Básicos	22,5 (293)	25,4 (172)	19,4 (121)	
Secundarios	43,3 (564)	47,3 (321)	38,9 (243)	
Superiores	34,2 (445)	27,3 (185)	41,7 (260)	
Empleo %(N)				<,0001
Desempleado	17,1 (222)	12,1 (82)	22,4 (140)	
Empleado	82,9 (1080)	87,9 (596)	77,6 (484)	
Patrones de consumo				
Nº de cigarrillos/día (DE)	25,3 (10,4)	26,7 (11,5)	23,7 (8,9)	<,0001
Años como fumador (DE)	26,4 (10,1)	27,9 (10,7)	24,9 (14,8)	,003
Intentos previos %(N)				,019
0	26,5 (345)	23,9 (162)	29,3 (183)	
1-2	53 (690)	56,6 (384)	49,1 (306)	
3 o más	20,5 (267)	19,5 (132)	21,6 (135)	
Test de Fagerström (DE)	6,2 (2,2)	6,3 (2,2)	6,2 (2,2)	,431
CO basal (DE)	27,2 (15,8)	29,3 (16,4)	24,9 (14,8)	,003
Medicación con prescripción médica %(N)				
				,007
Ninguna	0,2 (2)	0,1 (1)	0,2 (1)	
Terapia Sustitutiva de Nicotina	64,8 (844)	69,0 (468)	60,3 (376)	
Bupropion	31,1 (405)	27,9 (189)	34,6 (216)	
Vareniclina	3,9 (51)	2,9 (20)	5,0 (31)	
Enfermedades %(N)				
Hipertensión	10,2 (133)	12,1 (82)	8,2 (51)	,020
Colesterol	9,8 (127)	12,7 (86)	6,6 (41)	<,0001
Enfermedad cardiovascular	8,4 (109)	11,2 (76)	5,3 (33)	<,0001
Diabetes	3,5 (46)	4,9 (33)	2,1 (13)	,007
Hipo/Hipertiroidismo	3,1 (41)	0,7 (5)	5,8 (36)	<,0001
Cáncer	1,5 (19)	0,9 (6)	2,1 (13)	,072
Ansiedad o depresión previa al tratamiento %(N)				
	35,7 (465)	24,5 (166)	47,9 (299)	<,0001
Ansiedad o depresión durante el tratamiento %(N)				
	10,4 (136)	5,9 (40)	15,4 (96)	<,0001

p ≤ ,05

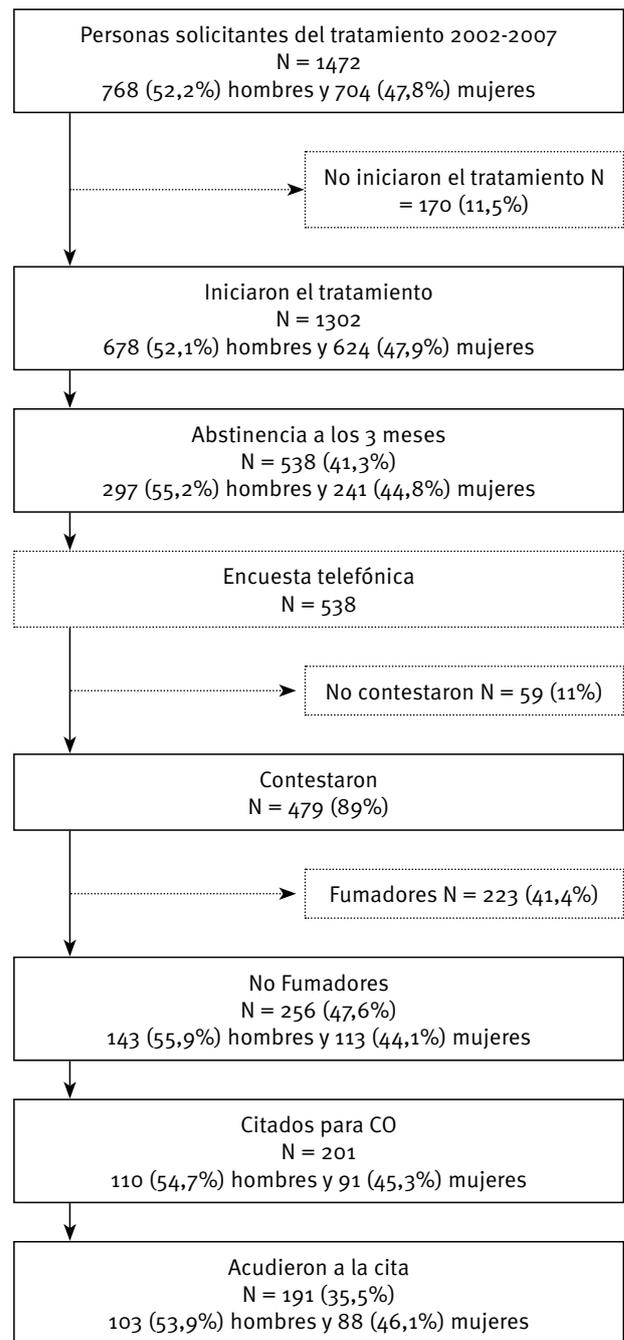
La muestra del estudio incluyó a 1302 personas, de las cuales 678 (52,1%) eran hombres y 624 (47,9%) eran mujeres. La edad media era de 43,4 (DE = 10,2) años. En la tabla 1 se muestran las características de la muestra desglosadas por sexo. La edad media de los hombres era mayor que la de las mujeres (44,2 vs. 42,5 años), y era más probable que estuviesen casados (73,6% vs. 58,8%), tuvieran trabajo (87,9% vs. 77,6%), y un nivel de estudios secundarios (47,3% vs. 38,9%), mientras que era más probable que las mujeres hubiesen terminado la universidad (41,7% vs. 27,3% de los hombres). En cuanto a las variables relacionadas con fumar, los hombres fumaban más cigarrillos por día que las mujeres (26,7 vs. 23,7), habían sido fumadores durante más tiempo (27,9 vs. 24,9 años), tenían niveles de CO más elevados (29,3 vs. 24,9) y el 56,6% había intentado dejar de fumar una o dos veces, comparado con el 49,1% de las mujeres. Todas estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < ,05$).

A pesar de las diferencias en sus patrones de consumo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la dependencia de la nicotina (6,3 vs. 6,2 puntos; $p = ,431$). El análisis de las enfermedades diferentes mostró que era más probable que los hombres tuviesen factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, colesterol y diabetes. Por lo contrario, era más probable que las mujeres tuviesen trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y/o depresión, que requerían tratamiento farmacológico, bien previamente al inicio del estudio o al iniciar su participación en el mismo.

La tasa de éxito a los tres meses de tratamiento, según criterios de intención de tratar, era de 41,3% (538/1302). No hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo, aunque el porcentaje de los que mantuvieron la abstinencia era más elevada para hombres que para mujeres [43,8% (297/678) vs. 38,6% (241/624) respectivamente; $p = ,058$].

Un total de 479 de los 538 participantes que completaron el tratamiento con éxito fueron localizados durante el seguimiento telefónico. De los 59 que no contestaron, 24 había cambiado su número de teléfono, 21 quedó ilocalizable en el número estipulado de intentos, ocho no quisieron contestar al cuestionario y seis habían fallecido. Por lo tanto, el seguimiento telefónico se completó con el 89% (479/538) de los participantes que había terminado el tratamiento con éxito, 47,6% (256) de los cuales mantuvo la abstinencia desde el día que habían dejado de fumar (el día de cesación); esto representa, por lo tanto, el 19,6% del total de participantes que había iniciado el tratamiento (256/1302). No hubo diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p = ,519$). Se comprobó la abstinencia en 191 (53,9% hombres y 46,1% mujeres) de los 256 participantes que decían haber dejado de fumar, con valores de CO por debajo de 10 ppm; la abstinencia no pudo ser validada en los demás participantes (65), dado que no se presentaron a su cita (Figura 1).

Figura 1. Flujo del estudio

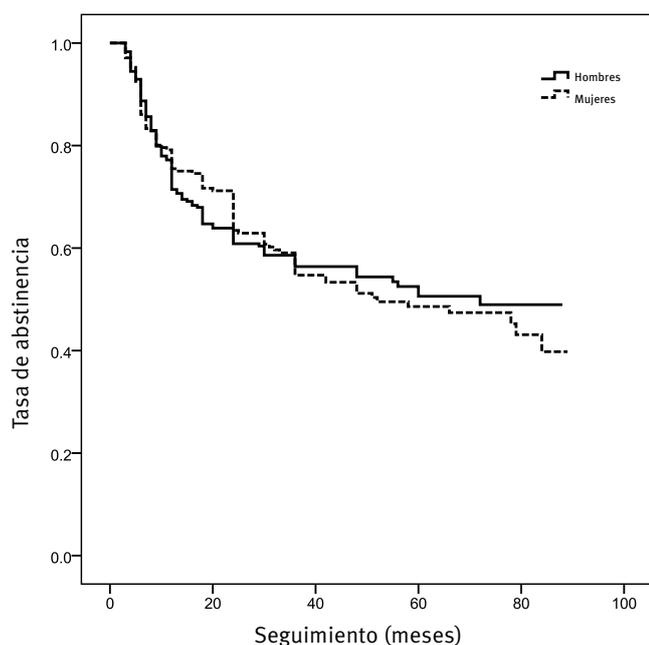


Cuando se comparan las diferencias usando el test de Tarone-Ware, las diferencias detectadas en el análisis de supervivencia usadas para determinar la probabilidad de que los hombres y las mujeres mantuviesen la abstinencia a largo plazo no fueron significativas (Figura 2).

Discusión

Nuestros resultados muestran que no hubo diferencias de sexo en el éxito a corto y largo plazo del tratamiento de cesación tabáquica que incluye la perspectiva de género, con la misma probabilidad de mantener la abstinencia

Figura 2. Abstinencia a largo plazo por sexo



en hombres y mujeres. No obstante, sí encontramos diferencias por sexo en las variables sociodemográficas de las personas que iniciaron el tratamiento en nuestra Unidad. Las mujeres tienden a ser más jóvenes, pero era menos probable, comparado con los hombres, que estuviesen casadas; estas diferencias son similares a las descritas por otros autores (Croghan et al., 2009; Ramon, Bruguera, Fernández, Sanz de Burgoa, y Ramírez, 2009). El porcentaje más alto de hombres con empleo refleja la situación general en España, donde la tasa de empleo masculina es más alta que la femenina. Nuestro estudio también muestra el predominio de mujeres con estudios universitarios en comparación con mayor número de hombres con estudios secundarios; lo mismo fue hallado recientemente por Iliceto, Fino, Pasquariello, D'Angelo Di Paola, y Enea (2013) en Italia. Este aspecto corresponde, para las mujeres, con la fase III del modelo epidemiológico propuesto por López, Collishow y Piha (1994) y la revisión reciente de Thun, Peto, Boreham y Lopez (2012) que incluye a países como España e Italia, en los cuales las mujeres con niveles de estudios superiores tienden a empezar a fumar primero, pero también se deciden a dejar de fumar primero. En cuanto al número elevado de mujeres que solicitaron tratamiento, otros estudios realizados en entornos similares (Unidad de Tabaquismo) también tuvieron números elevados de mujeres, la mayoría con estudios superiores (Croghan et al., 2009; Fernandez et al., 2006; Fidler, Ferguson, Brown, Stapleton y West, 2013).

Según hallazgos previos de nuestro equipo (Marqueta, Nerín, Jiménez-Muro, Gargallo y Beamonte, 2013) y en estudios recientes de otros autores (Chatkin et al., 2006; Iliceto et al., 2013), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto al grado

de dependencia de la nicotina medida por el Test de Fagerström. Esta "igualdad" refleja el aumento del consumo por parte de las mujeres en los últimos años, contrario a los informes de la literatura de la década de los noventa, que hallaron una dependencia más baja entre las mujeres (Bjornson et al., 1995; Ward, Klesges, Zbikowski, Bliss, y Garvey, 1997). Es más, este estudio se realizó en una Unidad de Tabaquismo especializada, en la cual los hombres y las mujeres que solicitan el tratamiento suelen ser fumadores con una dependencia entre moderada y severa.

Nuestro análisis de las enfermedades detectadas muestra que, según estudios anteriores (Killen, Fortmann, Varady, y Kraemer, 2002; Marqueta, Jiménez-Muro, Beamonte, Gargallo, y Nerín 2010), trastornos de ansiedad y/o depresión son más comunes entre las mujeres, mientras que una proporción mayor de los hombres presenta factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Ambos aspectos han sido detectados en población general de no fumadores, y pueden ser debidos a diferencias de sexo como resultado de efectos psicosociales y hormonales (Borrell, García-Calvente, y Martí-Boscà, 2004; National Institute of Mental Health, 2009).

En cuanto al éxito del tratamiento de cesación tabáquica, aunque las tasas de éxito eran más altas entre los hombres que entre las mujeres, no encontramos diferencias por sexo a corto plazo como han detectado otros estudios (Croghan et al., 2009; Killen et al., 2002; Puente et al., 2011; Raich et al., 2015; Whitlock et al., 1997) mientras que otros autores, tales como Bohadana, Nilsson, Rasmussen y Martinet (2003), Wetter et al. (2004) y Bjornson et al. (1995) han observado tasas de éxito más altas entre los hombres y una probabilidad más alta de recaída entre las mujeres (Iliceto et al., 2013; Swan, Ward, Carmelli, y Jack, 1993). Las razones dadas para justificar el peor resultado de los tratamientos de cesación tabáquica entre mujeres sugieren que las mujeres perciben el acto de fumar como una estrategia para reducir efectos negativos (el estrés, por ejemplo) y/o para aumentar los positivos (Xu et al., 2008). Es ampliamente conocido que las mujeres fuman por motivos diferentes a los de los hombres, por ejemplo, para reducir estados negativos (tristeza, ansiedad, etc.), y que sus preocupaciones son diferentes a la hora de dejar de fumar, incluyendo el control de su peso y la aparición de síntomas depresivos (Croghan et al., 2009; US Department of Health and Human Services, 2001; WHO, 2001). Por lo tanto, se ha sugerido que la conducta de fumar entre las mujeres puede estar más influenciada por componentes conductuales y menos por la dependencia de la nicotina que los hombres y, por tanto, el tratamiento debe ser personalizado para mujeres con el fin de aumentar sus probabilidades de mantener la abstinencia (Bohadana et al., 2003). Algunos estudios han observado que el resultado de las mujeres en un programa de cesación tabáquica está influenciado por la intensidad del apoyo conductual, con un apoyo mayor para mujeres, pero sin incluir recomendaciones específicas para mujeres (Cepeda et al.,

2004). En nuestro estudio, para evitar recaídas, incluimos estrategias específicas de las mujeres tales como factores asociados al peso, el afrontamiento de situaciones negativas y la gestión del estrés, lo que puede explicar la ausencia de diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a los resultados del tratamiento de cesación tabáquica.

Es más, Croghan et al. (2009), ajustando por las características basales de los fumadores, observaron que la probabilidad de abstinencia no se diferenciaba por sexo y sugirieron que otras características podrían explicar las diferencias observadas en cuanto a los resultados de abstinencia de tabaco entre fumadores hombres y mujeres (i.e., tasa basal de fumar, historia de depresión, etc.), que varían por sexo. De la misma manera, nuestro grupo, usando una metodología similar, no halló diferencias por sexo en el resultado de los programas de cesación tabáquica, lo que sugiere que los predictores de éxito en la abstinencia son diferentes entre los hombres y las mujeres (Marqueta et al., 2013). En otras palabras, y como han sugerido otros autores anteriormente, la tasa de éxito de programas de cesación tabáquica es similar para ambos sexos, pero el proceso es diferente para hombres y mujeres (Whitlock et al., 1997). Estos resultados subrayan la importancia de individualizar el tratamiento para fumadores en función del sexo.

En nuestro estudio, el éxito a largo plazo se puede ver en la Figura 1, y, acorde con los resultados de Chatkin et al. (2006), los hombres y las mujeres tienen la misma probabilidad de mantener la abstinencia a largo plazo. Conociendo los resultados a largo plazo, merece la pena destacar que los hombres y las mujeres tienen el mismo éxito después de participar en un programa de cesación tabáquica que incluye la perspectiva de género, congruente con los resultados hallados a corto plazo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, hemos de destacar que la población objeto del estudio no era representativa de la población fumadora general, dado que sólo incluía a fumadores que solicitaron tratamiento en una Unidad de Tabaquismo especializada. A pesar de esto, la muestra de fumadores es suficientemente grande para permitir el análisis de las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al éxito del tratamiento y, por lo tanto, es adecuado para los fines propuestos. Además, los estudios realizados en Unidades de Tabaquismo suelen analizar la totalidad de los pacientes tratados y no usan muestras (Fernandez et al., 2006). Otra limitación de nuestro estudio podría ser el número de pacientes que informaron durante la encuesta telefónica que no fumaban y que no participaron en la verificación bioquímica (Figura 1). No obstante, esta situación es muy frecuente en los estudios que evalúan la abstinencia a largo plazo, en los cuales estos pacientes son considerados fumadores (Álvarez et al., 2015); nuestro estudio aplicó el mismo criterio.

Por otro lado, una de las fortalezas de nuestro estudio es el tamaño y naturaleza clínica de la muestra y el seguimiento a largo plazo, a diferencia de otros estudios que suelen ser

ensayos clínicos con periodos de seguimiento más breves. Es más, usamos la abstinencia continua, y esta medida es la más rigurosa, considerada por muchos como la medida de referencia, dado que requiere de un periodo más largo de abstinencia que otras medidas y es, por lo tanto, más probable que represente la abstinencia a largo plazo; además, validamos la abstinencia con CO. Así mismo, siguiendo los criterios de intención de tratar aplicados para evaluar el porcentaje de éxito, todos los participantes que no completaron dicha validación fueron considerados fumadores. De forma similar, y según las recomendaciones de SRNT (2002) (Hughes et al., 2003), se realizó un análisis de supervivencia usando el método Kaplan-Meier para analizar la probabilidad de mantener la abstinencia a largo plazo. Este método aporta información más detallada que la de un punto de corte sencillo como tasa, ya que refleja la evolución temporal e informa sobre probabilidad, y por lo tanto refleja la situación actual del paciente con mayor precisión. Dado que fumar no es un proceso estático en el tiempo (Prochaska y DiClemente, 1983), parece más adecuado el uso de técnicas dinámicas, tales como el análisis de supervivencia, para valorar dichos resultados. Por lo contrario, muchos estudios evalúan la abstinencia únicamente mediante el autoinforme para fijar el punto de corte de una muestra.

En resumen, nuestro estudio muestra que no hay diferencias por sexo en cuanto al resultado del tratamiento de cesación tabáquica cuando se sigue un tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica. Estas recomendaciones incluyen la personalización del tratamiento según las características de cada fumador. Esto significa que es necesario adaptar el tratamiento de cesación tabáquica teniendo en cuenta las diferentes preocupaciones y necesidades de mujeres y hombres.

Reconocimientos

Este estudio ha sido financiado por el Grupo de Investigación en Tabaquismo B86, del Gobierno de Aragón, (España) y el Ministerio de Ciencia e Innovación. Subprograma de Acciones Complementarias (Ref: PSI2008-05177-E) (España).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

Referencias

- Álvarez, F. J., Ferrer, M., Ruiz, A., Medina, J. F., Romero, B., Sáez, A., y Romero, A. (2015). Predictors of 10-year smoking abstinence in smokers abstinent for 1 year after treatment. *Addiction*, *111*, 545-551. doi: 10.1111/add.13220
- 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.
- Banegas, J. R., Díez-Gañán, L., Bañuelos-Marco, B., González-Enríquez, J., Villar-Álvarez, F., Martín-Moreno, J. M.,... Jiménez-Ruiz, C. (2011). Smoking-attributable deaths in Spain. *Medicina Clínica*, 136, 97-102. doi: 10.1016/j.medcli.2010.03.039.
- Bjornson, W., Rand, C., Connett, J. E., Lindgren, P., Nides, M., Pope, F., ... O'Hara, P. (1995). Gender differences in Smoking Cessation after 3 Years in the Lung Health Study. *American Journal of Public Health*, 85, 223-230.
- Bohadana, A., Nilsson, F., Rasmussen, T., y Martinet, Y. (2003). Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: Influence of baseline smoking behavior. *Nicotine & Tobacco Research*, 5, 111-116.
- Borrell, C., García-Calvente, M. M., y Martí-Boscà, J. V. (2004). La salud pública desde la perspectiva de género y clase social. *Gaceta Sanitaria*, 18, 2-6.
- Chatkin, J. M., Abreu, C. M., Blanco, D. C., Tonietto, R., Scaglia, N., Wagner, M. B., y Fritscher, C. C. (2006). No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-life setting. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 10, 499-503.
- Cepeda, A., Reynoso, J. T., y Erath, S. (2004). Meta-Analysis of the Efficacy of Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: Differences Between Men and Women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 712-722.
- Croghan, I. T., Ebbert, J. O., Hurt, R. D., Hays, J. T., Dale, L. C., Warner, N. y Schroeder, D. R. (2009). Gender differences among smokers receiving interventions for tobacco dependence in a medical setting. *Addictive Behaviors*, 34, 61-67. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.08.010.
- Fagerström, K. O. y Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, 12, 159-182.
- Fernandez, E., Schiaffino, A., Borrell, C., Benach, J., Ariza, C., Ramon, J. M.,... Kunst, A. (2006). Social class, education, and smoking cessation: Long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine & Tobacco Research*, 8, 29-36.
- Fidler, J., Ferguson, S. G., Brown, J., Stapleton, J., y West, R. (2013). How does rate of smoking cessation vary by age, gender and social grade? Findings from a population survey in England. *Addiction*, 108, 1680-1685. doi: 10.1111/add.12241.
- Fiore, M. C., Jaen, C. R., Baker, T. B., Baikey, W. C., Benowitz, N. L., Curry, S. J., ... Wewers, M. E. (2008). *Treating tobacco use and dependence. A report of the US Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 257p.
- Hughes, J. R., Keely, J. P., Niaura, R. S., Ossip-Klein, D. J., Richmond, R. L., y Swan, G. E. (2003). Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine & Tobacco Research*, 5, 13-25.
- Iliceto, P., Fino, E., Pasquariello, S., D'Angelo Di Paola, M. E., y Enea, D. (2013). Predictors of success in smoking cessation among Italian adults motivated to quit. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 44, 534-540. doi: 10.1016/j.jsat.2012.12.004.
- Jarvis, M. J., Russell, M. A., y Saloojee, Y. (1980). Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *British Medical Journal*, 281, 484-485.
- Killen, J. D., Fortmann, S. P., Varady, A., y Kraemer, H. C. (2002). Do Men Outperform Women in Smoking Cessation Trials? Maybe, But Not by Much. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 295-301.
- López, A. D., Collishow, H. E., y Piha, T. (1994). A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control*, 3, 242-247.
- López, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., y Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367, 1747-1757.
- Marqueta, A., Nerín, I., Jiménez-Muro, A., Gargallo, P., y Beamonte, A. (2013). Factores predictores de éxito según género en el tratamiento del tabaquismo. *Gaceta Sanitaria*, 27, 26-31. doi: 10.1016/j.gaceta.2011.12.011
- Marqueta, A., Jiménez-Muro, A., Beamonte, A., Gargallo, P., y Nerín, I. (2010). Evolución de la ansiedad en el proceso de dejar de fumar en fumadores que acuden a una Unidad de Tabaquismo. *Adicciones*, 22, 317-324.
- Munafo, M., Bradburn, M., Bowes, L., y David, S. (2004). Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 6, 769-776.
- National Institute of Mental Health, 2009. *Women and depression*. Recuperado de: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/women-and-depression-discovering-hope/depression-what-every-woman-should-know.pdf>
- Osler, M., Prescott, E., Godtfredsen, N., Hein, H. O., y Schnohr, P. (1999). Gender and determinants of smoking cessation: a longitudinal study. *Preventive Medicine*, 29, 57-62.
- Perkins, K. A. y Scott, J. (2008). Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine & Tobacco Research*, 10, 1245-1251. doi: 10.1080/14622200802097506.
- Peto, R., Darby, S., Deo, H., Silcocks, P., Whitley, E., y Doll, R. (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *British Medical Journal*, 321, 323-329.
- Piper, M. E., Cook, J. W., Schlam, T. R., Jorenby, D. E., Smith, S. S., Bolt, D. M., y Loh, WY. (2010). Gender, race, and education differences in abstinence rates among participants in two randomized smoking cessation trials.

- Nicotine & Tobacco Research*, 12, 647-657. doi: 10.1093/ntr/ntq067.
- Prochaska, J. O. y DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self change of smoking: toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 390-395.
- Puente, D., Cabezas, C., Rodríguez-Blanco, T., Fernández-Alonso, C., Cebrian, T., Torrecilla, M.,... Martín, C. (2011). The role of gender in a smoking cessation intervention: a cluster randomized clinical trial. *BMC Public Health*, 11, 369. doi: 10.1186/1471-2458-11-369.
- Raich, A., Martínez-Sánchez, J. M., Marquilles, E., Rubio, L., Fu, M., y Fernández, E. (2015). Smoking cessation after 12 months with multi-component therapy. *Adicciones*, 27, 37-46.
- Ramon, J. M., Bruguera, E., Fernández, C., Sanz de Burgoa, V., y Ramírez, E. (2009). Motivos para dejar de fumar en España en función del sexo y la edad. *Gaceta Sanitaria*, 23, 539.e1-539.e6. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.07.004.
- Scharf, D. y Shiffman, S. (2004). Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction*, 99, 1462-1469.
- SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. (2002). Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine & Tobacco Research*, 4, 149-159.
- Swan, G. E., Ward, M. M., Carmelli, D., y Jack, L. M. (1993). Differential rates of relapse in subgroups of male and female smokers. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46, 1041-1053.
- Tarone, R. E. y Ware, J. (1977). On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 64, 156-160.
- Thun, M., Peto, R., Boreham, J., y Lopez, A. D. (2012). Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco Control*, 21, 96-101. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050294.
- US Department of Health and Human Services (USDHHS) (2001). *Women and Smoking: A report of the Surgeon General*. Rockville, MD. Public Health Service, Office of the Surgeon General.
- US Department of Health and Human Services (USDHHS) (1980). *The health consequences of smoking for women. A report of the Surgeon General*. Rockville, MD. Public Health Service, Office of the Surgeon General.
- Ward, K., Klesges, R. C., Zbikowski, S. M., Bliss, R. E., y Garvey, A. J. (1997). Gender differences in the outcome of a unaided smoking cessation attempt. *Addictive Behaviors*, 22, 521-533.
- Wetter, D. W., Cofta-Gunn, L., Fouladi, R. T., Cinciripini, P. M, Sui, D., y Gritz, E. (2004). Late relapse/sustained abstinence among former smokers: a longitudinal study. *Preventive Medicine*, 39, 1156-1163.
- Whitlock, E. P., Vogt, M. T., Hollis, J. F., y Lichtenstein, E. (1997). Does gender affect response to a brief clinic-based smoking intervention? *American Journal of Preventive Medicine*, 13, 159-166.
- World Health Organization. *Women and the tobacco epidemic. Challenges for the 21st century*. Geneva: WHO, 2001. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NMH_TFI_01.1.pdf
- Xu, J., Azizian, A., Monterosso, J., Domier, C. P., Brody, A. L., Fong, T. W., y London, E. D. (2008). Gender effects on mood and cigarette craving during early abstinence and resumption of smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 10, 1653-1661. doi: 10.1080/14622200802412929.

Asociación entre victimización por bullying y consumo de sustancias entre la población universitaria de España

Association between bullying victimization and substance use among college students in Spain

FRANCISCO CARAVACA SÁNCHEZ*, JAVIER NAVARRO-ZARAGOZA*, AURELIO LUNA RUIZ-CABELLO*, MARÍA FALCÓN ROMERO*, AURELIO LUNA MALDONADO*

*Departamento de Ciencias Sociosanitarias- Área de Medicina Legal y Forense, Universidad de Murcia.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo analizar la prevalencia y la asociación entre victimización y consumo de sustancias psicoactivas entre la población universitaria en el sureste de España en una muestra de 543 estudiantes universitarios seleccionados aleatoriamente (405 mujeres y 138 hombres con una media de edad de 22,6 años). Estudio transversal analítico, la recogida de los datos se llevó a cabo por medio de una encuesta anónima que recogía información acerca de victimización y consumo de drogas durante los últimos 12 meses. Los resultados muestran que un 62,2% de los estudiantes había sufrido algún tipo de victimización y un 82,9% había consumido alguna sustancia psicoactiva, con una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables analizadas. Además, el análisis de regresión logística mostró que el consumo de sustancias psicoactivas se relacionaba con diferentes tipos de victimización. Nuestros hallazgos confirman la necesidad de implementar programas para prevenir la relación entre victimización y consumo de sustancias.

Palabras clave: bullying, ciberbullying, consumo de sustancias, estudio transversal analítico, estudiantes universitarios.

Abstract

The purpose of this study is to analyze the prevalence and association between victimization and substance use among the university population in the southeast of Spain in a sample of 543 randomly selected college students (405 females and 138 males with an average age of 22.6 years). As a cross-sectional study, data was collected through an anonymous survey to assess victimization and drug use over the last 12 months. Results indicated that 62.2% of college students reported bullying victimization and 82.9% consumed some type of psychoactive substance, and found a statistically significant association between both variables measured. Additionally, logistic regression analysis confirmed the association between psychoactive substance use and different types of victimization. Our findings confirm the need for prevention to prevent this relation between victimization and substance use.

Keywords: bullying, cyberbullying, substance use, cross-sectional study, college students.

Recibido: Junio 2015; Aceptado: Octubre 2015

Enviar correspondencia a:

Francisco Caravaca Sánchez, Departamento de Ciencias Sociosanitarias- Área de Medicina Legal y Forense, Universidad de Murcia. Facultad de Medicina, CP: 30100. Universidad de Murcia. Email: f.caravacasanchez@gmail.com

En las sociedades en las cuales el uso y el abuso del alcohol es una parte esencial de la vida social y en gran parte queda fuera de regulación legislativa, es de especial importancia comprender los patrones asociados a la conducta de consumidores y usuarios (WHO, 2005). Según la OMS (WHO, 2011), el 4,5% del peso total global de enfermedades y lesiones puede atribuirse al uso de alcohol y drogas. En el año 2013, aproximadamente la cuarta parte (22,3%) de los estudiantes universitarios usaba drogas ilegales (Substance Abuse & Mental Health Services Administration, 2014) con tasas más elevadas de uso de alcohol y de drogas entre estudiantes universitarios hombres que entre mujeres (26% vs. 19%, respectivamente). Dichos resultados son elevados, a pesar de que estudios previos han mostrado los efectos negativos para la salud del uso y abuso del alcohol entre universitarios (Hartzler y Fromme, 2003; Knight et al., 2002).

Según los datos más recientes de Monitoring the Future, en el 2013 aproximadamente la cuarta parte (25,1%) de estudiantes universitarios había usado cannabis durante el año previo (Johnston, O'Malley, Bachman y Schulenberg, 2010). Otro estudio representativo realizado por McCabe y sus colegas (2007) con una muestra de aproximadamente 5.000 estudiantes universitarios en los Estados Unidos encontró diferencias en el uso y el abuso según género y grado, y mostró que es más probable que los hombres fuesen más propensos a informar sobre el uso y el abuso de drogas que las mujeres. Otros estudios también han documentado la prevalencia del uso de drogas entre estudiantes universitarios (Mohler-Kuo, Lee y Wechsler, 2003; O'Malley y Johnston, 2002). Ciertamente, en la última década el uso ilícito de sustancias recetadas se ha convertido en una de las causas más comunes del uso de drogas en este grupo (Johnston et al., 2010). En este sentido, también se detectaron asociaciones entre drogas ilícitas (McCabe, Knight, Teter y Wechsler, 2005; Teter, McCabe, Cranford, Boyd y Guthrie, 2005).

Bullying y ciberbullying entre la población universitaria

Bullying se define como una forma de comportamiento agresiva experimentada en las escuelas o en las universidades, entendida como una exposición continua a acciones negativas perpetradas por uno o más estudiantes (Olweus y Limber, 2010). Bullying se puede manifestar de cualquiera de las siguientes formas: física (dando patadas o puñetazos, robando o dañando los efectos personales de otra persona; verbal (ridiculizando, insultando, repetidamente burlándose de otro, comentarios racistas); relacional (dejando a otros fuera del grupo) e indirecto (fomentando los rumores o chismeando sobre un estudiante). Bullying es uno de los problemas de salud más significantes entre adolescentes, con una prevalencia internacional de entre el 9% y el 54% (Nansel, Overpech, Pilla, Ruan y Simons-Morton,

2001; Kim, Koh y Leventhal, 2004). En un estudio representativo (Wang, Iannotti y Luk, 2012) realizado entre aproximadamente 7.500 estudiantes adolescentes en los Estados Unidos, aproximadamente un 29% informó haber sufrido bullying verbal y/o social. Es más, un estudio internacional realizado en 40 países estimó que la frecuencia de bullying variaba entre el 8,6-45,2% entre varones y entre el 4,8-35,8% entre mujeres (Craig et al., 2009). Una encuesta sobre victimización desarrollada en dos universidades en East Midlands (Reino Unido) por Barberet y sus colegas (2004) examinó la incidencia de victimización entre estudiantes durante los últimos doce meses, y encontró que el 31% de los mismos había sido víctima de un crimen o le había sido robado algún objeto personal (27%). Un estudio reciente (Zhou et al., 2015) mostró que aproximadamente el 5,9% de los estudiantes universitarios en China había sido víctima de bullying.

De manera similar a las definiciones del bullying tradicional, el ciberbullying se define como un comportamiento agresivo del infractor cuya intención es causar daño a las víctimas (Kiriakidis y Kavoura, 2010). Según Tokunaga (2010), ciberbullying debería definirse como una agresión claramente intencional, o quizás como un acto hostil o dañino, realizado mediante un dispositivo electrónico de manera continuada en el tiempo. Este comportamiento establece una desigualdad entre el agresor y la víctima en cuanto a poder. Recientemente, además, varios autores han identificado ciberbullying exclusivamente con la ciberagresión (Calvete, Orue, Estévez, Villardón y Padilla, 2010) o con la cibervictimización (Müller, Pfetsch y Ittel, 2014), sin prestar atención a la dinámica existente entre ambos roles. Es más, los criterios de intencionalidad, repetición y desequilibrio de poder entre la víctima y el agresor a veces son ignorados (Olweus, 2013). Ciberbullying puede ocurrir de varias maneras (Tokunaga, 2010), y algunas características específicas, inherentes al Internet, que pueden intensificar sus efectos son la audiencia potencial o la capacidad para atacar en cualquier momento y lugar. Otros estudios han encontrado tasas de victimización de ciberbullying de entre el 4% y el 72% entre la población de jóvenes (Juvonen y Gross, 2008; Yang & Salmivalli, 2013; Ybarra y Mitchell, 2004). No obstante, las escuelas y las universidades no disponen de información sobre los efectos y las consecuencias de estos ataques y no los diferencian del bullying tradicional.

Asociación entre el uso de sustancias y la victimización por bullying

Estudios previos han mostrado que las víctimas de bullying son más propensas a externalizar sus comportamientos a través del uso de sustancias y conductas violentas (Niemelä et al., 2011; Stein, Dukes y Warren, 2007). No obstante, algunos estudios ya han diferenciado entre los distintos tipos de comportamientos de bullying. Por un lado, estudios muestran

que la victimización por bullying en la escuela es un predictor significativo del uso de alcohol y de otras sustancias entre adolescentes (Radliff, Wheaton, Robinson y Morris, 2012). Un estudio realizado por Mustaine y Tewksbury (1998) entre 1.500 estudiantes, usando una encuesta como el instrumento de investigación principal, encontró que el uso de alcohol es un factor de riesgo para ser víctima de agresión verbal y física. De hecho, otros estudios con universitarios han asociado el uso y el abuso del alcohol con la victimización sexual (Testa, Vanzile-Tamsen y Livingston, 2007).

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, en un estudio sobre abuso sexual facilitado por las drogas o el alcohol (Olszewski, 2009), argumentó que la mayoría de las drogas implicadas en los casos de victimización sexual eran depresores del sistema nervioso central, el alcohol y las benzodiazepinas. Otros autores también han defendido este informe (Resnick et al., 2012; Resnick, Walsh, Schumacher, Kilpatrick y Acierno, 2013), y añaden el uso de marihuana como otro factor de riesgo (Gilreath, Astor, Estrada, Benbenishty y Unger, 2014; Golder y Logan, 2014; Nowotny y Graves, 2013; Resnick, Acierno, Amstadter, Self-Brown y Kilpatrick, 2007). Por otro lado, estudios previos realizados con adolescentes jóvenes (Begle et al., 2011; McCart et al., 2011) y la población general (Vaughn et al., 2010) sugieren que las personas con un historial de victimización tienen un mayor riesgo de caer en el uso y el abuso de sustancias después de la victimización.

Por lo tanto, se requieren más estudios sobre la asociación entre la victimización por bullying y el uso y abuso de sustancias.

Omisiones en la literatura y propósito del estudio actual

Este estudio ha sido diseñado para abordar varias de las limitaciones de estudios previos. Primero, gran parte de los estudios sobre el uso de sustancias y victimización entre la población de estudiantes universitarios se ha realizado en los Estados Unidos. Por lo tanto, hay muy poca información sobre otros países occidentales, y de España, en particular. Por ello, es de interés investigar si se relaciona el uso de sustancias con la co-existencia de varios subtipos de bullying. Segundo, aunque estudios recientes han documentado una asociación positiva entre el uso de sustancias y victimización (DeHart y Moran, 2015; Huebner, Thoma y Neilands, 2014; Redondo Rodríguez y Graña Gómez, 2015; Zinzow y Thompson, 2015), pocas veces se centran en la población universitaria. El uso de sustancias y victimización entre estudiantes universitarios son dos problemas relevantes que pueden interferir en el entorno de aprendizaje del campus, y por este motivo fueron incluidos en este estudio.

El estudio actual pretende llenar el vacío en la literatura sobre el uso de sustancias y problemas de victimización entre estudiantes universitarios en España. Usando datos de una

encuesta con cuestionario, el objetivo del estudio actual es: 1) estimar la prevalencia de uso de sustancias durante los doce meses previos al estudio; 2) estimar la prevalencia de algunos tipos de victimización durante los doce meses previos al estudio; y 3) analizar la asociación entre el uso de sustancias y la victimización (y viceversa) entre la población universitaria en España. En base a la literatura previa, una hipótesis es que los usuarios de sustancias, en comparación con los no-usuarios, mostrarán niveles más altos de victimización.

Método

Participantes

La población objetiva de la encuesta estaba compuesta por universitarios de la Universidad de Murcia (España), cursando entre el segundo y sexto curso. Contenía preguntas sobre el uso de sustancias y victimización en los últimos doce meses. Por lo tanto, los estudiantes que cursaban el primer curso universitario quedaban excluidos del estudio. La Universidad de Murcia tenía aproximadamente 25.000 estudiantes a jornada completa (65% mujeres y 35% hombres) y 5.000 estudiantes a jornada parcial (68% mujeres y 32% hombres) durante el curso académico 2013-2014. Realizamos un estudio transversal de los estudiantes mediante un muestreo simple aleatorio con un margen de error de $\pm 5\%$ y un intervalo de confianza de 95%. La tasa de participación de los estudiantes fue de 88.7%, para un total de 617 estudiantes universitarios. De los estudiantes seleccionados, 70 optaron por no participar en el estudio por las siguientes razones: "No me beneficia en nada completar la encuesta" (8.3%) y "Voy a terminar la Universidad muy pronto" (3%). Al final, 547 estudiantes con edades entre los 18 y 45 años, un 74,2% mujeres (con una edad media de 22,1 años) y un 25,8% hombres (con una edad media de 22,7 años) dieron su conformidad para participar en el estudio actual. La Tabla 1 describe los datos demográficos de los universitarios para la muestra íntegra y desglosada por usuarios y no-usuarios.

Procedimiento

Los datos fueron obtenidos mediante cuestionarios anónimos tipo autoinforme distribuidos en las aulas. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Murcia. Los datos fueron recopilados durante el curso académico 2013-2014, con la excepción de julio y agosto (vacaciones de verano en España). Los estudiantes y profesores universitarios fueron avisados de antemano por correo electrónico y ofrecidos la oportunidad de revisar la encuesta. Los profesores avisaron a los estudiantes del día en el cual se impartiría la encuesta, y se permitió la ausencia ese día de clase a los que no deseaban participar en la misma. Los investigadores (3 entrevistadores) recibieron formación en una ubicación céntrica y fueron designados a las diferentes facultades para supervisar la cumplimentación de los cuestionarios autoin-

formados por parte de los estudiantes. Un entrevistador (de entre el personal investigador de la Universidad de Murcia) permaneció en el aula mientras los estudiantes universitarios respondían a la encuesta con el fin de responder a preguntas relacionadas con el cuestionario. Si algún participante no entendía una pregunta, el entrevistador la releía con el fin de facilitar su aclaración, pero sin influir en la dirección de la respuesta. Se adjuntó un consentimiento informado, según el procedimiento fijado por las leyes vigentes. Únicamente se usó datos anónimos y la cumplimentación de los cuestionarios era voluntaria. No se les pagó ningún tipo de compensación a los participantes por participar en dicho estudio.

Medidas

Datos demográficos. Incluyeron edad, género, nacionalidad, tener o no pareja, situación laboral y pertenencia a un equipo deportivo. Después de las características demográficas y de la adaptación de las preguntas de estudios anteriores (Glaser, Horn, Arthur, Hawkins y Catalano, 2005), se midió la situación económica familiar, en concreto mediante la pregunta: “En la actualidad, ¿su familiar tiene dificultades económicas?” Las respuestas posibles eran “Sí” o “No”.

Uso de sustancias. Se midió el uso de sustancias en los últimos 12 meses mediante preguntas tipo sí/no, adaptadas del Proyecto Europeo de Encuestas en las Escuelas sobre el Alcohol y Otras Drogas (ESPAD) 1995, 1999 y 2003 (Hibell et al., 2004) y de otras encuestas, tales como el estudio “Monitoring the Future” (Johnston et al., 2010), con un alto nivel de fiabilidad como requisito de validez (O’Malley, Bachman y Johnston, 1983). El uso de sustancias se indicaba mediante la respuesta afirmativa a las siguientes preguntas: “¿Ha consumido alcohol durante los últimos 12 meses?”, “¿Ha consumido tabaco durante los últimos 12 meses?”, “¿Ha consumido cannabis durante los últimos 12 meses?” y “¿Ha consumido cocaína durante los últimos 12 meses?”. Cuando el participante contestaba “Sí”, se obtenían datos sobre la frecuencia del uso. Las opciones relativas a la frecuencia para dichos ítems fueron: (1) menos de una vez por mes, (2) entre 1 y 3 días por mes, (3) entre 1 y 2 días por semana, (4) entre 3 y 5 días por semana, y (5) entre 6 y 7 días por semana. No obstante, en el estudio actual, los participantes que contestaron de manera afirmativa se consideraron como usuarios en los últimos doce meses, sin diferencias según la frecuencia del consumo. En el estudio actual, la estimación del Alfa de Cronbach como consistencia interna fue de 0,84 para las puntuaciones en los cinco ítems sobre uso de sustancias durante los últimos doce meses.

Ítems sobre victimización por bullying. La participación en conductas tradicionales de bullying se midió usando el Cuestionario Revisado de Bully/Víctima de Olweus (OBVQ) (Olweus, 1996). Estudios anteriores han mostrado la validez de constructo y la fiabilidad del OBVQ (Kyriakides, Kaloyirou y Lindsay, 2006) y de su versión adaptada al

castellano (Ruiz, 1992) usado con una población de jóvenes en España con propiedades psicométricas adecuadas (Alfa de Cronbach = 0,87) (Ruiz, López, Pérez y Ochoa, 2009). Los estudiantes contestaron preguntas sobre bullying y ciberbullying en los últimos doce meses. Se presentó una definición de ambas formas de victimización. Robos, bullying verbal, bullying físico, bullying sexual y ciberbullying fueron incluidos como variables diferentes en el estudio actual. El robo se midió mediante el ítem siguiente: “¿Te ha sido robado algún objeto personal?”. El bullying verbal se midió mediante los siguientes dos ítems: “¿Ha sido objeto de abuso verbal?” y “¿Ha sido objeto de amenaza alguna vez?”. El bullying físico se midió mediante los siguientes tres ítems: “¿Ha sido pegado, pateado o empujado alguna vez?”. Los estudiantes que contestaron de manera afirmativa a cualquiera de dichas 3 preguntas fue considerado víctima de victimización física. Las preguntas sobre la victimización por bullying sexual fueron adaptadas de la Encuesta Nacional de Violencia contra Mujeres y Hombres (Tjaden y Thoennes, 2000). El bullying sexual se midió mediante los siguientes tres ítems: “¿Alguna vez ha sido tocado, acariciado o agarrado de manera que sintió como una amenaza sexual?”. Para las preguntas anteriores sobre victimización, cuando el participante respondía de manera afirmativa, se obtenían datos sobre la frecuencia del uso: (1) menos de una vez por mes, (2) entre 1 y 3 días por mes, (3) entre 1 y 2 días por semana, (4) entre 3 y 5 días por semana, y (5) entre 6 y 7 días por semana. No se incluyeron datos sobre frecuencia en el estudio actual y, por lo tanto, los datos afirmativos se recodificaron con la misma variable “sí”. En el estudio actual, la estimación del Alfa de Cronbach como consistencia interna fue de 0,85 para las puntuaciones de los ítems que medían la prevalencia de bullying durante los últimos doce meses.

Ciberbullying. Finalmente, usando las mismas opciones de respuesta y de frecuencia, se incluyeron dos ítems para medir el ciberbullying: “¿Cuántas veces ha usado alguien el Internet, teléfono, u otro dispositivo de comunicación para hacerte bullying, burlarse de ti o amenazarte en los últimos doce meses?”. Los datos fueron tratados de manera similar al ítem sobre uso de sustancias y victimización por bullying. El Alfa de Cronbach de este estudio fue de 0,83 para la pregunta que hacía referencia a ciberbullying en los últimos doce meses.

Análisis de datos

Los análisis estadísticos fueron hechos con los estudiantes universitarios, sin ausencia de ningún valor para cualquiera de los variables estudiados. De la muestra de 547 estudiantes, 543 (99,2% de la muestra) se incluyeron en el análisis. Los análisis con-y-sin mostraron que los datos que faltaban de los análisis no impactaban los resultados de manera significativa. Se usó el paquete estadístico SPSS Versión 20 para analizar los datos (SPSS, 2011).

El estudio se implementó en cuatro pasos. Primero, los datos demográficos fueron calculados y estratificados por usuarios y no-usuarios durante los últimos doce meses. Se usaron tests de significancia chi cuadrado a niveles significativos para identificar las relaciones de dos variables entre estas características y los autoinformes de los usuarios. Segundo, se realizaron análisis monofactoriales y bifactoriales (muestra íntegra y por género) para detectar y presentar las características del uso de sustancias en los últimos doce meses, con un intervalo de confianza (IC) de 95%. Tercero, se realizaron análisis monofactoriales y bifactoriales (muestra íntegra, usuarios y no-usuarios y por género) sobre cada tipo de victimización en los últimos doce meses, con un intervalo de confianza (IC) de 95%, presentados en la Tabla 3. Se usaron tests de significancia chi cuadrado para identificar las relaciones de dos variables entre los usuarios y cada tipo de victimización. Por último, exploramos la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de sustancias y la victimización. Por lo tanto, se realizó un análisis de regresión logística secuencial con cada sustancia analizada (alcohol, tabaco, cannabis y cocaína) y cada uno de los cinco tipos específicos de victimización (robo, verbal, victimización física, victimización sexual y victimización ciberbullying) para la muestra íntegra y por género durante los últimos doce meses usando la razón de momios (RM). Los no-usuarios en los últimos doce meses fue el grupo de referencia.

Resultados

Características demográficas por usuario

Como muestra la Tabla 1, se estudiaron las características sociodemográficas de la muestra para definir las diferencias entre usuarios y no-usuarios. La edad media de los participantes en esta muestra fue de 22,6 años (SD = 6,12) con el 25,4% de la muestra compuesta por hombres. Respecto a la nacionalidad, el 8,1% eran extranjeros, y, por último, más de la mitad de los participantes actualmente tenía pareja (53%). Las asociaciones entre las características sociodemográficas y el uso de sustancias durante los últimos 12 meses se analizaron mediante el test de chi cuadrado. Los resultados identificaron una asociación estadísticamente significativa entre nacionalidad y uso de sustancias ($p < 0.001$) y entre pertenecer a un equipo deportivo y uso de sustancias ($p = 0,032$).

Prevalencia de uso de sustancias por género

La Tabla 2 muestra la prevalencia del uso de sustancias entre los participantes en los doce meses sobrepuestos, por género y para la muestra íntegra. Durante el periodo de doce meses objeto de reflexión, el 82,9% (IC 95%: 79,2-86,0) de los participantes reportó algún tipo de abuso de sustancias. El alcohol fue la sustancia usada con mayor frecuencia para ambos géneros. No se halló ninguna asociación estadísticamente significativa entre género y cualquier uso de sustancias en los últimos doce meses ($p = 0,669$). Sí que hubo una asociación estadísticamente significativa en-

Tabla 1. Datos demográficos de los estudiantes universitarios (muestra íntegra y usuarios y no-usuarios)

	Usuarios (N = 450)	No-usuarios (N = 93)	Muestra íntegra (N = 543)	Usuarios vs. no-usuarios
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	valor p
Edad	22,2 (5,54)	24,5 (8,14)	22,6 (6,12)	0,325
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo				0,669
Hombre	116 (25,8)	22 (23,7)	138 (25,4)	
Mujer	334 (74,2)	71 (76,3)	405 (74,6)	
Nacionalidad				0,001
Española	424 (94,2)	75 (80,6)	499 (91,9)	
No-española	26 (5,8)	18 (19,4)	44 (8,1)	
En pareja				0,543
Sí	247 (54,9)	41 (44,1)	288 (53,0)	
No	203 (45,1)	52 (55,9)	255 (47,0)	
Situación laboral				0,346
Empleado	43 (9,6)	6 (6,5)	49 (9,0)	
Desempleado	407 (90,4)	87 (93,5)	494 (91,0)	
Pertenencia a un equipo deportivo				0,002
Sí	100 (22,2)	15 (16,1)	115 (21,2)	
No	350 (77,8)	77 (83,9)	428 (78,8)	
Problemas económicos				0,126
Sí	158 (35,1)	25 (26,9)	183 (33,7)	
No	292 (64,9)	68 (73,1)	360 (66,3)	

Nota. IC = Intervalo de confianza

Tabla 2. Prevalencia de uso de drogas en los últimos 12 meses (muestra íntegra y por género)

Sustancias usadas	Hombres (N = 138)	Mujeres (N = 405)	Muestra íntegra (N = 543)	valor p
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	
Ninguna	15,9 (9,7-22,6)	17,5 (14,1-21,5)	17,1 (14,0-20,8)	0,669
Algún uso de sustancia	84,1 (77,4-90,3)	82,5 (78,5-85,9)	82,9 (79,2-86,0)	
Alcohol	80,4 (72,9-86,9)	80,7 (76,8-84,3)	80,7 (77,0-84,0)	0,937
Tabaco	23,9 (16,8-30,9)	26,9 (22,5-31,6)	26,2 (22,5-30,2)	0,488
Cannabis	24,6 (17,2-32,6)	13,3 (10,2-17,0)	16,2 (13,3-19,3)	0,002
Cocaína	5,1 (1,6-9,19)	3,7 (2,0-5,6)	4,1 (2,4-5,7)	0,481

Nota. IC = Intervalo de confianza

Tabla 3. Prevalencia de cada tipo de victimización entre la muestra durante los últimos 12 meses (muestra íntegra y por usuarios y no-usuarios)

Variables	Usuarios (N = 450)	No-usuarios (N = 93)	Muestra íntegra (N = 543)	Usuarios vs. no-usuarios
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	valor p
Todos (N = 543)				
Robo	30,4 (26,1-34,6)	29,0 (19,5-38,6)	30,2 (26,2-34,4)	0,787
Verbal	53,1 (48,3-57,4)	44,1 (34,7-54,0)	51,6 (47,5-55,6)	0,223
Físico	14,4 (11,4-17,7)	9,7 (4,2-16,8)	13,6 (10,9-16,8)	0,113
Sexual	4,0 (2,2-5,9)	3,2 (0,3-7,0)	3,9 (2,2-5,5)	0,724
Ciber	52,2 (48,4-56,9)	54,8 (44,0-65,5)	52,7 (48,4-56,9)	0,645
Hombres (N = 138)				
Robo	31,8 (11,8-52,6)	26,7 (18,8-35,1)	27,5 (20,0-35,3)	0,624
Verbal	54,5 (33,3-75,0)	58,6 (49,6-67,0)	58,0 (49,4-66,0)	0,683
Físico	22,7 (5,9-42,9)	19,0 (12,1-26,9)	19,6 (13,4-27,0)	0,723
Sexual	-	-	-	-
Ciber	72,7 (54,2-91,3)	42,2 (33,3-51,3)	47,1 (39,0-55,8)	0,009
Mujeres (N = 405)				
Robo	31,7 (26,9-37,0)	28,2 (18,2-39,8)	31,1 (26,7-35,7)	0,555
Verbal	51,2 (46,0-56,4)	40,8 (29,2-52,0)	49,4 (44,5-54,2)	0,084
Físico	12,9 (9,5-16,5)	5,6 (1,3-11,1)	11,6 (8,6-15,1)	0,113
Sexual	5,4 (3,2-8,0)	4,2 (0,7-9,2)	5,2 (3,1-7,5)	0,688
Ciber	55,7 (50,6-61,2)	49,3(37,0-61,0)	54,6 (49,8-59,4)	0,326

Nota. IC = Intervalo de confianza

tre el uso de cannabis y género ($p = 0,002$) con el doble de hombres usando cannabis que las mujeres (24,6%; IC 95%: 17,2-32,6 vs. 13,3%; IC 95%: 10,2-17,0, respectivamente).

La Tabla 3 muestra los porcentajes de cada tipo de victimización en el último año para la muestra íntegra y para usuarios y no-usuarios. Para todos los participantes, la victimización por ciberbullying fue el tipo de victimización más frecuente (52,7%; IC 95%: 48,4-56,9) en comparación con la victimización sexual, que fue el menos común (3,9%; IC 95%: 2,2-5,5). No se halló ninguna asociación estadísticamente significativa entre los participantes usuarios y no-usuarios en cuanto a victimización en los últimos doce meses. Entre los hombres, durante el periodo de doce meses objeto de reflexión, el 47,1% (IC 95%: 39,0-55,8) indicó

haber sufrido victimización por ciberbullying, con una mayor proporción de hombres usuarios, en comparación con no-usuarios (72,7% vs. 42,2%, respectivamente). No hubo víctimas de victimización sexual entre los participantes hombres. Entre las mujeres, en comparación con sus compañeras no-usuarias, las usuarias participantes tenían una probabilidad dos veces más alta de informar victimización sexual (5,6%; IC 95%: 1,3-11,1 vs. 12,9%; IC 95%: 5,9-16,5, respectivamente).

Asociación entre el uso de sustancias y la victimización por género

No se halló ninguna asociación estadísticamente significativa entre los usuarios de cualquier tipo de sustancia y los

tipos de victimización analizados en el último año (Tabla 4). Era más probable que los usuarios de alcohol sufrieran victimización física (para todos: RM 2,52; 95%: IC 1,12–5,68; y únicamente para mujeres; RM 2,80; IC 95%: 1,07–8,05) y sufrieran agresión verbal únicamente los hombres (RM 2,39; IC 95% 1,11–5,63). Era más probable que los usuarios de tabaco sufrieran robo (para todos: RM 2,47; IC 95%: 1,65–3,68; únicamente para hombres; RM 3,55; IC 95%: 1,55–8,13; y únicamente para mujeres; RM 2,19; IC 95%: 1,39–3,47) y sufrieran victimización por ciberbullying (para todos: RM 2,22; IC 95%: 1,49–3,31; y únicamente para mujeres; RM 2,69; IC 95%: 1,67–4,32). Para la muestra íntegra, era más probable que los usuarios de cannabis sufrieran victimización física (RM 2,00; IC 95%: 1,12–3,58) y sexual (RM 2,72; IC 95%: 1,06–6,95) en comparación con no-usuarios

de cannabis. Por último, era más probable que los usuarios de cocaína sufrieran agresión verbal (únicamente para hombres: RM 2,57; IC 95% 1,37–3,83), victimización física (únicamente para hombres: RM 6,26; IC 95% 1,31–29,88) y victimización por ciberbullying (para todos: RM 1,15; IC 95%: 1,21–2,83; y únicamente para mujeres; RM 1,89; IC 95%: 1,72–2,07).

Discusión

En este estudio hallamos altas tasas de uso de sustancias (legales e ilegales) y de victimización por bullying (y ciberbullying) entre estudiantes universitarios en España. Dichos resultados son coherentes con los resultados de otros estudios anteriores que muestran que el uso de sustancias en

Tabla 4. Resumen del análisis de regresión examinando uso de sustancias y tipos de victimización durante los últimos 12 meses (muestra íntegra y usuarios y por género)

	Todos (N = 543)		Hombres (N = 138)		Mujeres (N = 405)	
	RM (95% CI)	valor p	RM (95% CI)	valor p	RM (95% CI)	valor p
Usuarios vs. no-usuarios						
Robo	1,07 (0,65-1,74)	0,787	0,78 (0,29-2,09)	0,624	1,18 (0,65-2,08)	0,555
Verbal	1,43 (0,91-2,25)	0,113	1,18 (0,47-2,95)	0,723	1,51 (0,90-2,55)	0,113
Físico	1,57 (0,75-3,28)	0,223	0,79 (0,26-2,39)	0,683	1,43 (0,91-2,25)	0,084
Sexual	1,25 (0,36-4,33)	0,723	-	-	1,29 (0,37-4,50)	0,688
Ciber	0,90 (0,57-1,40)	0,645	0,27 (0,10-0,75)	0,009	1,29 (0,77-2,15)	0,326
Usuarios vs. no-usuarios de alcohol						
Robo	1,23 (0,76-1,99)	0,380	1,86 (0,65-5,33)	0,242	1,10 (0,64-1,88)	0,073
Verbal	1,47 (0,95-2,25)	0,077	2,39 (1,11-5,63)	0,021	1,25 (0,76-2,05)	0,375
Físico	2,52 (1,12-5,68)	0,021	2,20 (0,61-7,95)	0,217	2,80 (1,07-8,05)	0,047
Sexual	1,45 (0,42-5,04)	0,550	-	-	1,45 (0,41-5,07)	0,553
Ciber	1,01 (0,66-1,55)	0,947	0,65 (0,28-1,52)	0,326	1,17 (0,71-1,93)	0,517
Usuarios vs. no-usuarios de tabaco						
Robo	2,47 (1,65-3,68)	0,001	3,55 (1,55-8,13)	0,002	2,19 (1,39-3,47)	0,001
Verbal	1,57 (1,06-2,32)	0,021	0,83 (0,37-1,83)	0,648	1,95 (1,24-3,06)	0,003
Físico	1,64 (0,97-2,77)	0,058	2,25 (0,91-5,56)	0,075	1,47 (0,76-2,81)	0,241
Sexual	0,87 (0,31-2,44)	0,803	-	-	0,84 (0,30-2,35)	0,742
Ciber	2,22 (1,49-3,31)	0,000	1,26 (0,57-2,76)	0,056	2,69 (1,67-4,32)	0,000
Usuarios vs. no-usuarios de cannabis						
Robo	1,31 (0,81-2,13)	0,262	1,95 (0,85-4,46)	0,108	1,12 (0,61-2,06)	0,705
Verbal	0,83 (0,52-1,31)	0,431	0,65 (0,29-1,41)	0,278	0,86 (0,48-1,54)	0,262
Físico	2,00 (1,12-3,58)	0,017	1,72 (0,68-4,29)	0,242	1,92 (0,89-4,15)	0,088
Sexual	2,72 (1,06-6,95)	0,030	-	-	3,58 (1,37-9,33)	0,006
Ciber	0,70 (0,44-1,12)	0,139	0,99 (0,45-2,16)	0,995	0,62 (0,35-1,11)	0,109
Usuarios vs. no-usuarios de cocaína						
Robo	1,63 (0,68-3,90)	0,264	2,57 (1,37-3,83)	0,020	0,54 (0,15-1,95)	0,344
Verbal	0,52 (0,21-1,26)	0,145	1,86 (0,34-9,97)	0,459	0,24 (0,06-0,88)	0,020
Físico	1,95 (1,18-3,78)	0,204	6,26 (1,31-29,88)	0,010	0,53 (0,06-4,15)	0,543
Sexual	1,04 (1,02-1,06)	0,337	-	-	1,05 (1,03-1,08)	0,356
Ciber	1,15 (1,21-2,83)	0,001	1,08 (0,15-7,18)	0,936	1,89 (1,72-2,07)	0,000

Nota. IC = Intervalo de confianza. RM = razón de momios.

la población universitaria es un fenómeno generalizado (Caldeira et al., 2009; Mohler-Kuo et al., 2003; McCabe et al., 2007) pero que también lo son el bullying tradicional (Barberet et al., 2004; Wang et al., 2012;) y el ciberbullying (Juvonen et al., 2008; Ybarra et al., 2004).

Los resultados de este estudio muestran diferencias en el uso de sustancias, según el género del estudiante. Estos resultados son coherentes con estudios anteriores (McCabe et al., 2007) que han encontrado tasas más elevadas de uso de sustancias entre hombres universitarios. Por ejemplo, hallamos una tasa más alta de uso de cannabis entre los estudiantes hombres que en las estudiantes mujeres (24,4% vs. 13,3%) similar a estudios previos (Gledhill-Hoyt, Lee, Strote y Wechsler, 2000; Johnston et al., 2010). En nuestro estudio, la sustancia más frecuentemente usada por ambos géneros fue el alcohol, con una alta proporción de usuarios universitarios en los últimos 12 meses, similar a estudios anteriores (Gebreslassie, Feleke y Melese, 2013; Knight et al., 2002) que también informan de la gran prevalencia del uso y abuso de alcohol entre universitarios.

La prevalencia de bullying informado en este estudio fue alta; casi un 62% de los participantes informó de algún tipo de victimización por bullying en el último año. Algunas de las características demográficas y personales fueron significativas en relación a la victimización por bullying, como otros autores han mostrado anteriormente. Las diferencias de género en la prevalencia de bullying pueden explicarse, parcialmente, por la existencia de diferencias en los tipos de bullying (p. ej., victimización sexual y física) a los cuales los hombres y las mujeres son expuestos. En comparación con los hombres (0%), una proporción significativa de las mujeres (5,4%) había sido objeto de victimización sexual. No obstante, de manera similar a estudios anteriores (Wang et al., 2012), la victimización física es casi el doble entre los hombres que entre las mujeres (22,7% vs. 12,9%, respectivamente).

El estudio actual también comparte algunos hallazgos con estudios anteriores, i.e. el uso de sustancias fue consistentemente asociado con una prevalencia más alta de victimización por bullying (Gilreath et al., 2014; Resnick et al., 2007; Rospenda, Richman, Wolff y Burke, 2013), de acuerdo con nuestra hipótesis. No obstante, dada la naturaleza transversal de nuestros datos, no podemos determinar si el uso de sustancias aumenta el riesgo de sufrir victimización por bullying, o si la victimización por bullying aumenta el uso de sustancias como forma de automedicación. Para determinar la causalidad, son necesarios estudios de diseño longitudinal con entrevistas cualitativas.

En este sentido, analizando la relación entre el uso de sustancias y la victimización por bullying, se ve apoyada nuestra hipótesis inicial: que los estudiantes usuarios tendrían mayor riesgo de sufrir victimización que no-usuarios. Además, hallamos diferencias en esta relación, según el tipo de sustancia y victimización: la victimización sexual es

más frecuente entre usuarios que entre no-usuarios (4% vs. 3,2%), similar a los hallazgos de estudios anteriores (Golder et al., 2014; Hughes, McCabe, Wilsnack, West y Boyd 2010; Reisner, Greytak, Parsons e Ybarra, 2015). Según Olszewski (2009), dado que el abuso de sustancias como el alcohol puede disminuir las funciones físicas y cognitivas, aumentando la vulnerabilidad del usuario ante la victimización sexual, especialmente en la población de mujeres jóvenes.

Implicaciones de los resultados para la práctica y para políticas

Varias implicaciones potenciales para la prevención de distintos tipos de victimización por bullying pueden extraerse de las experiencias de los estudiantes víctimas de bullying. Ya existen algunos programas de prevención de bullying, como el Programa Olweus de Prevención de Bullying (http://www.olweus.org/public/bullying_prevention_program.page) para uso con adolescentes. En España, no obstante, hace falta una mejor comunicación entre investigadores e instituciones educativas para reducir la victimización por bullying y el uso de sustancias que resulta del mismo (y viceversa). Las universidades pueden jugar un rol importante en identificar a jóvenes que usan sustancias o que tienen problemas de victimización, y podría ser una manera excelente de ayudarles a encontrar ayuda adecuada. De la misma manera, podrían mantener su contacto con la universidad y estar expuestos a factores de protección que las escuelas pueden ofrecer a sus alumnos para reducir la violencia y, por lo tanto, mejorar la salud de su población.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene una serie de fortalezas. Contiene, por primera vez, datos recogidos como parte de un estudio en curso sobre adolescentes en España, con una riqueza de datos sobre la prevalencia y los factores de riesgo de sufrir victimización y de uso de sustancias (y viceversa). Por ello, ofrece la oportunidad de examinar, en un futuro, los predictores longitudinales de victimización y de uso de sustancias en diferentes contextos de la adolescencia, y particularmente entre estudiantes universitarios, usando una muestra nacional de España para el uso de sustancias y la prevalencia de bullying, diferenciados por región del país, tipo de universidad (p. ej., pública o privada), y tipo de alojamiento de los estudiantes (p. ej., en el campus o fuera del mismo).

Por otro lado, las interpretaciones de nuestros hallazgos están limitados por varios factores. Primero, ha de saberse que este estudio se realizó sólo en una ciudad española. La posibilidad de generalizar los resultados a otras ciudades de España aún se desconoce. Segundo, otra limitación se relaciona con el tipo de estudio (transversal), y que los cambios en los datos acerca de los patrones de uso de sustancias y de victimización a lo largo del tiempo podrían ofrecer nuevas perspectivas de su asociación. Tercero, este estudio fue transversal. Por lo tanto, la asociación entre el uso de

sustancias y la victimización por bullying y ciberbullying no pudo ser adecuadamente puesta a prueba. Por estos motivos, estudios futuros deberían usar diseños longitudinales para identificar el patrón temporal y, por tanto, la causalidad, entre el uso de sustancias y victimización. Dadas estas limitaciones, nuestros resultados requieren ser replicados y refinados en estudios futuros. Se requieren estudios longitudinales y cualitativos para analizar en mayor profundidad la dirección del vínculo entre el uso de sustancias y victimización y para determinar cuáles factores de riesgo y factores de protección se dan para reducir el consumo de drogas y la violencia entre los estudiantes universitarios en España. Cuarto, bullying y uso de sustancias en la universidad fue autoinformado, y por ello puede contener sesgos subjetivos o asociaciones infravaloradas entre bullying y uso de sustancias en la universidad. Estudios futuros deberían implementar medidas más objetivas para evaluar las conductas de bullying. Por último, el ciberbullying puede ocurrir en cualquier momento en cualquier lugar. No obstante, nuestro estudio no midió los factores de acceso que probablemente sean de especial relevancia para la predicción longitudinal de ciberbullying. Por ello, estudios futuros deberían examinar ciberbullying entre la población universitaria de forma más robusta.

Conclusiones

Este estudio es único en España en su examen de la asociación entre el uso de sustancias y victimización en la población universitaria. Bullying entre estudiantes universitarios es un problema de la sanidad pública que está abandonado. Estos resultados resaltan la importancia de un desarrollo teórico y conceptual en mayor profundidad de la victimización y los subtipos de victimización, y de su relación con sustancias legales e ilegales como complejidad. Se hallaron diferencias demográficas acerca de victimización, que puede aportar información útil para la identificación de estudiantes universitarios en riesgo de sufrir victimización, particularmente entre usuarios. Entonces, esta información puede ser aplicada al desarrollo de programas y estrategias de prevención con el fin de reducir victimización en España. Dichos programas deberían centrarse, especialmente, en los estudiantes en riesgo con problemas de uso y abuso de sustancias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de intereses.

Referencias

Barberet, R., Fisher, B., y Taylor, H. (2004). *University student safety in the East Midlands*. London: Home Office.

- Begle, A. M., Hanson, R. F., Danielson, C. K., McCart, M. R., Ruggiero, K. J., Amstadter, A. B., ... y Kilpatrick, D. G. (2011). Longitudinal pathways of victimization, substance use, and delinquency: Findings from the National Survey of Adolescents. *Addictive behaviors*, *36*, 682-689. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.12.026.
- Caldeira, K. M., Kasperski, S. J., Sharma, E., Vincent, K. B., O'Grady, K. E., Wish, E. D., y Arria, A. M. (2009). College students rarely seek help despite serious substance use problems. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *37*, 368-378. doi: 10.1016/j.jsat.2009.04.005.
- Calvete, E., Orue, I., Estévez, A., Villardón, L., y Padilla, P. (2010). Cyberbullying in adolescents: Modalities and aggressors' profile. *Computers in Human Behavior*, *26*, 1128-1135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2010.03.017>.
- Craig, W., Harel-Fisch, Y., Fogel-Grinvald, H., Dostaler, S., Hetland, J., Simons-Morton, B., ... Pickett, W. (2009). A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *International Journal of Public Health*, *54*, 216-224. doi: 10.1007/s00038-009-5413-9.
- DeHart, D. D., y Moran, R. (2015). Poly-victimization among girls in the justice system trajectories of risk and associations to juvenile offending. *Violence Against Women*, *21*, 291-312. doi: 10.1177/1077801214568355.
- Gebreslassie, M., Feleke, A., y Melese, T. (2013). Psychoactive substances use and associated factors among Axum university students, Axum Town, North Ethiopia. *BMC Public Health*, *13*, 693-705. doi: 10.1186/1471-2458-13-693.
- Gilreath, T. D., Astor, R. A., Estrada Jr, J. N., Benbenishty, R., y Unger, J. B. (2014). School victimization and substance use among adolescents in California. *Prevention Science*, *15*, 897-906. doi: 10.1007/s11121-013-0449-8.
- Glaser, R. R., Horn, M. L. V., Arthur, M. W., Hawkins, J. D., y Catalano, R. F. (2005). Measurement properties of the Communities That Care® Youth Survey across demographic groups. *Journal of Quantitative Criminology*, *21*, 73-102. doi: 10.1007/s10940-004-1788-1.
- Gledhill-Hoyt, J., Lee, H., Strote, J., y Wechsler, H. (2000). Increased use of marijuana and other illicit drugs at US colleges in the 1990s: results of three national surveys. *Addiction*, *95*, 1655-1667.
- Golder, S., y Logan, T. K. (2014). Violence, victimization, criminal justice involvement, and substance use among drug-involved men. *Violence and Victims*, *29*, 53-72.
- Hartzler, B., y Fromme, K. (2003). Cognitive-behavioral profiles of college risk-takers with Type II and psychopathic personality traits. *Addictive Behaviors*, *28*, 315-326.
- Hibell, B., Andersson, B., Bjarnason, T., Ahlström, S., Balakireva, O., y Kokkevi, A. (2004). *The Swedish council for information on alcohol and other drugs and the Pompidou Group at the Council of Europe*. The 2003 ESPAD Report.
- Huebner, D. M., Thoma, B. C., y Neilands, T. B. (2014). School victimization and substance use among lesbian,

- gay, bisexual, and transgender adolescents. *Prevention Science*, 17, 734-743. doi: 10.1007/s11121-014-0507-x
- Hughes, T., McCabe, S. E., Wilksnick, S. C., West, B. T., y Boyd, C. J. (2010). Victimization and substance use disorders in a national sample of heterosexual and sexual minority women and men. *Addiction*, 105, 2130-2140. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03088.x
- IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., y Schulenberg, J. E. (2010). *Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975-2009*. Volume I: Secondary School Students. NIH Publication No. 10-7584. National Institute on Drug Abuse (NIDA).
- Juvonen, J., y Gross, E. F. (2008). Extending the school grounds? Bullying experiences in cyberspace. *Journal of School Health*, 78, 496-505. doi: 10.1111/j.1746-1561.2008.00335.x
- Kim, Y. S., Koh, Y. J., y Leventhal, B. L. (2004). Prevalence of school bullying in Korean middle school students. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158, 737-741.
- Kiriakidis, S. P., y Kavoura, A. (2010). Cyberbullying: A review of the literature on harassment through the internet and other electronic means. *Family & Community Health*, 33, 82-93. doi: 10.1097/FCH.0b013e3181d593e4.
- Knight, J. R., Wechsler, H., Kuo, M., Seibring, M., Weitzman, E. R., y Schuckit, M. A. (2002). Alcohol abuse and dependence among US college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 63, 263-270.
- Kyriakides, L., Kaloyirou, C., y Lindsay, G. (2006). An analysis of the Revised Olweus Bully/Victim Questionnaire using the Rasch measurement model. *British Journal of Educational Psychology*, 76, 781-801.
- McCabe, S. E., y Teter, C. J. (2007). Drug use related problems among nonmedical users of prescription stimulants: A web-based survey of college students from a Midwestern university. *Drug and Alcohol Dependence*, 91, 69-76.
- McCabe, S. E., Knight, J. R., Teter, C. J., y Wechsler, H. (2005). Non-medical use of prescription stimulants among US college students: Prevalence and correlates from a national survey. *Addiction*, 100, 96-106.
- McCabe, S. E., Morales, M., Cranford, J. A., Delva, J., McPherson, M. D., y Boyd, C. J. (2007). Race/ethnicity and gender differences in drug use and abuse among college students. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 6, 75-95. doi: 10.1300/J233v06n02_06.
- McCart, M. R., Zajac, K., Danielson, C. K., Strachan, M., Ruggiero, K. J., Smith, D. W., ... y Kilpatrick, D. G. (2011). Interpersonal victimization, posttraumatic stress disorder, and change in adolescent substance use prevalence over a ten-year period. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40, 136-143. doi: 10.1080/15374416.2011.533411.
- Mohler-Kuo, M., Lee, J. E., y Wechsler, H. (2003). Trends in marijuana and other illicit drug use among college students: results from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993-2001. *Journal of American College Health*, 52, 17-24.
- Müller, C. R., Pfetsch, J., y Ittel, A. (2014). Ethical media competence as a protective factor against cyberbullying and cybervictimization among German school students. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 17, 644-651. <http://dx.doi.org/10.1089/cyber.2014.0168>.
- Mustaine, E. E., y Tewksbury, R. (1998). Specifying the role of alcohol in predatory victimization. *Deviant Behavior*, 19, 173-199.
- Nansel, T. R., Overpeck, M., Pilla, R. S., Ruan, W. J., Simons-Morton, B., y Scheidt, P. (2001). Bullying behaviors among US youth: Prevalence and association with psychosocial adjustment. *JAMA*, 285, 2094-2100.
- Niemelä, S., Brunstein-Klomek, A., Sillanmäki, L., Helenius, H., Piha, J., Kumpulainen, K., y Sourander, A. (2011). Childhood bullying behaviors at age eight and substance use at age 18 among males. A nationwide prospective study. *Addictive Behaviors*, 36, 256-260. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.10.012.
- Nowotny, K. M., y Graves, J. L. (2013). Substance use and intimate partner violence victimization among White, African American, and Latina women. *Journal of Interpersonal Violence*, 28, 3301-3318. doi: 10.1177/0886260513496903.
- Olszewski, D. (2009). Sexual assaults facilitated by drugs or alcohol. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 16, 39-52.
- Olweus, D. (1996). The revised Olweus bully/victim questionnaire. Research Center for Health Promotion (HIMIL), University of Bergen; Bergen, Norway.
- Olweus, D. (2013). School bullying: Development and some important challenges. In S. Nolen-Hoeksema (Ed.). *Annual review of clinical psychology* (Vol. 9, pp. 751-780). Palo Alto: Annual Reviews.
- Olweus, D., y Limber, S. P. (2010). Bullying in school: Evaluation and dissemination of the Olweus Bullying Prevention Program. *American Journal of Orthopsychiatry*, 80, 124-134. doi: 10.1111/j.1939-0025.2010.01015.x.
- O'Malley, P. M., Bachman, J. G., y Johnston, L. D. (1983). Reliability and consistency in self-reports of drug use. *International Journal of the Addictions*, 18, 805-824.
- O'Malley, P. M., y Johnston, L. D. (2002). Epidemiology of alcohol and other drug use among American college students. *Journal of Studies on Alcohol*, 3, 23-39.
- Radliff, K. M., Wheaton, J. E., Robinson, K., y Morris, J. (2012). Illuminating the relationship between bullying and substance use among middle and high school youth. *Addictive Behaviors*, 37, 569-572. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.01.001.
- Reisner, S. L., Greytak, E. A., Parsons, J. T., e Ybarra, M. L. (2015). Gender minority social stress in adolescence: disparities in adolescent bullying and substance use by

- gender identity. *The Journal of Sex Research*, 52, 243-256. doi: 10.1080/00224499.2014.886321.
- Resnick, H. S., Acierno, R., Amstadter, A. B., Self-Brown, S., y Kilpatrick, D. G. (2007). An acute post-sexual assault intervention to prevent drug abuse: Updated findings. *Addictive Behaviors*, 32, 2032-2045.
- Resnick, H. S., Walsh, K., McCauley, J. L., Schumacher, J. A., Kilpatrick, D. G., y Acierno, R. E. (2012). Assault related substance use as a predictor of substance use over time within a sample of recent victims of sexual assault. *Addictive Behaviors*, 37, 914-921. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.03.017.
- Resnick, H. S., Walsh, K., Schumacher, J. A., Kilpatrick, D. G., y Acierno, R. (2013). Prior substance abuse and related treatment history reported by recent victims of sexual assault. *Addictive Behaviors*, 38, 2074-2079.
- Redondo Rodríguez, N., y Graña Gómez, J. L. (2015). Consumo de alcohol, sustancias ilegales y violencia hacia la pareja en una muestra de maltratadores en tratamiento psicológico. *Adicciones*, 27, 27-36.
- Rospenda, K. M., Richman, J. A., Wolff, J. M., y Burke, L. A. (2013). Bullying victimization among college students: Negative consequences for alcohol use. *Journal of Addictive Diseases*, 32, 325-342. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.12.010.
- Ruiz, R. O. (1992, September). Violence in schools. Problems of bullying and victimization in Spain. Paper presented at the European Conference of Developmental Psychology, Seville.
- Ruiz, D. M., López, E. E., Pérez, S. M., y Ochoa, G. M. (2009). Reputación social y violencia relacional en adolescentes: el rol de la soledad, la autoestima y la satisfacción vital. *Psicothema*, 21, 537-542.
- Stein, J. A., Dukes, R. L., y Warren, J. I. (2007). Adolescent male bullies, victims, and bully-victims: A comparison of psychosocial and behavioral characteristics. *Journal of Pediatric Psychology*, 32, 273-282.
- Substance Abuse & Mental Health Services Administration. (2014). *Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: national findings*. Rockville, MD: Office of Applied Studies, USDHHS.
- Testa, M., VanZile-Tamsen, C., y Livingston, J. A. (2007). Prospective prediction of women's sexual victimization by intimate and nonintimate male perpetrators. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75, 52-60.
- Teter, C. J., McCabe, S. E., Cranford, J. A., Boyd, C. J., y Guthrie, S. K. (2005). Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *Journal of American College Health*, 53, 253-262.
- Tjaden P, Thoennes N. *Full report of the prevalence, incidence, and consequences of violence against women: Findings from the national violence against women survey* (NCJ 183781) Washington, DC: National Institute of Justice and Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
- Tokunaga, R. S. (2010). Following you home from school: A critical review and synthesis of research on cyberbullying victimization. *Computers in Human Behavior*, 26, 277-287.
- Vaughn, M. G., Fu, Q., Delisi, M., Beaver, K. M., Perron, B. E., y Howard, M. O. (2010). Criminal victimization and comorbid substance use and psychiatric disorders in the United States: Results from the NESARC. *Annals of Epidemiology*, 20, 281-288.
- Wang, J., Iannotti, R. J., y Luk, J. W. (2012). Patterns of adolescent bullying behaviors: Physical, verbal, exclusion, rumor, and cyber. *Journal of School Psychology*, 50, 521-534. doi: 10.1016/j.jsp.2012.03.004.
- WHO (2005). *Alcohol, gender and drinking problems: perspectives from low and middle income countries*. Geneva: WHO.
- WHO (2011). *Global status report on alcohol and health*. Geneva: WHO.
- Yang, A., y Salmivalli, C. (2013). Different forms of bullying and victimization: Bully-victims versus bullies and victims. *European Journal of Developmental Psychology*, 10, 723-738. <http://dx.doi.org/10.1080/17405629.2013.793596>.
- Ybarra, M. L., y Mitchell, K. J. (2004). Online aggressor/targets, aggressors, and targets: A comparison of associated youth characteristics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1308-1316.
- Zhou, Y., Guo, L., Lu, C. Y., Deng, J. X., He, Y., Huang, J. H.,... Gao, X. (2015). Bullying as a Risk for Poor Sleep Quality among High School Students in China. *PLoS One*, 10, e0121602-e0121602. doi: 10.1371/journal.pone.0121602.
- Zinzow, H. M., y Thompson, M. (2015). A longitudinal study of risk factors for repeated sexual coercion and assault in US College men. *Archives of Sexual Behavior*, 44, 213-222. doi: 10.1007/s10508-013-0243-5.

Alcohol, pobreza y exclusión social: Consumo de alcohol entre personas sin hogar y en riesgo de exclusión en Madrid

Alcohol, poverty and social exclusion: Alcohol consumption among the homeless and those at risk of social exclusion in Madrid

SONIA PANADERO*, JOSÉ JUAN VÁZQUEZ**, ROSA MARÍA MARTÍN**

* Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. España; ** Área de Psicología Social. Universidad de Alcalá. España.

Resumen

El trabajo analiza diferentes aspectos relativos al consumo de alcohol entre personas en situación de pobreza y/o exclusión social. La información se recogió a partir de una muestra representativa de las personas sin hogar en Madrid (n = 188) y una muestra de personas en riesgo de exclusión social (n = 164) equiparada en sexo, edad y procedencia (españoles vs. extranjeros). Los resultados obtenidos indican que las personas sin hogar presentan un mayor consumo de alcohol y han padecido más problemas derivados de dicho consumo que las personas en riesgo de exclusión. La mayoría de personas sin hogar que tuvieron problemas con el alcohol padecieron estos de forma previa a encontrarse en la situación sin hogar, manifestaron tener peor salud y haberse encontrado en un mayor número de ocasiones en la situación sin hogar. Pese al importante problema que supone el consumo de alcohol entre los entrevistados, tan sólo un pequeño porcentaje había accedido a programas de tratamiento para problemas derivados del consumo de esta sustancia.

Palabras clave: Alcohol; Personas sin hogar; Pobreza; Exclusión social.

Abstract

The work analyzes different aspects related to alcohol consumption among homeless people and people at risk of social exclusion. The data was gathered from a representative sample of homeless people in Madrid (n = 188) and a sample of people at risk of social exclusion (n = 164) matched in sex, age, and origin (Spaniards vs. foreigners). The results showed that homeless people present a greater consumption of alcohol and have experienced more problems derived from its consumption than people at risk of social exclusion. Most of the homeless people who had alcohol-related problems had had them prior to their homelessness, and they stated they had poorer health and had experienced a greater number of homelessness episodes. Despite the relevance of problems related to alcohol among our sample, only a small percentage of the sample had participated in treatment programs for alcohol consumption.

Keywords: Alcohol; Homeless; Poverty; Social exclusion.

Recibido: Septiembre 2015; Aceptado: Octubre 2015

Enviar correspondencia a:

José Juan Vázquez. Universidad de Alcalá. Aulario María de Guzmán. C/ San Cirilo, s/n. 28801 Alcalá de Henares (Madrid).
Email: jj.vazquez@uah.es

La literatura científica ha identificado múltiples variables personales y sociales implicadas en la génesis y mantenimiento de las personas en la situación sin hogar (Panadero, Guillén y Vázquez, 2015). Entre estas variables, el abuso en el consumo de alcohol se ha considerado como uno de los factores de riesgo más relevantes (Caton et al., 2005; Panadero y Vázquez, 2012). Una revisión de 29 investigaciones desarrolladas en diferentes países estima que la prevalencia de dependencia al alcohol entre las personas sin hogar se situaba en torno al 37,9% (Fazel, Khosla, Doll y Geddes, 2008). Entre las personas cronificadas en la situación sin hogar la prevalencia de dependencia al alcohol resulta todavía mayor (Kuhn y Culhane, 1998), con el impacto negativo y el deterioro neurocognitivo que ello conlleva (Soler González, Balcells Oliveró y Gual Solé, 2014)

En España, las investigaciones sobre personas sin hogar muestran porcentajes variados de consumo de alcohol, de

forma que mientras distintos trabajos han situado la tasa de dependencia o abuso de alcohol en más del 40% (Muñoz, Vázquez y Cruzado, 1995), el INE (2012) señalaba que el 9,5% de las personas sin hogar indicaba tener un consumo de alcohol moderado y solo el 4,1% un consumo alto o excesivo. Muñoz, Vázquez y Vázquez (2003) observaron que el 43,1% de las personas sin hogar en Madrid y el 23,5% de un grupo de riesgo señalaron haber bebido en exceso en alguna época de su vida. Además, la mayoría de las personas sin hogar habían tenido problemas de consumo de alcohol con anterioridad a encontrarse en la situación sin hogar.

El estudio tiene como objetivo analizar diferentes cuestiones relativas al consumo de alcohol entre personas en situación sin hogar y personas que, aun conservando su vivienda, se encontraban en riesgo de deslizarse hasta la situación sin hogar.

Tabla 1. Diferencias en características sociodemográficas, cronicidad en la situación sin hogar y estado de salud entre personas sin hogar que habían bebido en exceso en alguna época de su vida y que no lo habían hecho

	Ha bebido en exceso en alguna época de su vida		t/x ²
	Sí (n=83)	No (n=100)	
Sexo			7,751**
Varón	59,1%	40,9%	
Mujer	31,0%	69,0%	
Edad (Media en años -DT-)	46,74 (9,614)	48,23 (14,822)	0,788
Nacionalidad			1,475
Español	56,6%	43,4%	
Extranjero	50,9%	49,1%	
Estudios terminados			4,698
Sin estudios o con estudios primarios incompletos	65,2%	34,8%	
Estudios primarios	65,1%	34,9%	
Estudios secundaria	49,5%	50,5%	
Estudios universitarios	45,5%	54,5%	
Número de veces en las que se ha encontrado sin hogar a lo largo de su vida			12,147**
1 vez	44,7%	55,3%	
De 1 a 5 veces	66,7%	33,3%	
Más de 5 veces	76,9%	23,1%	
Tiempo en la situación sin hogar sumando todos los períodos en que se ha encontrado en dicha situación (Media en meses -DT-)	89,15 (104,381)	78,34 (99,919)	-0,700
Estado de salud general percibido			11,680*
Muy bueno	35,0%	65,0%	
Bueno	50,0%	50,0%	
Regular	68,9%	31,1%	
Malo	62,5%	37,5%	
Muy malo	63,6%	36,4%	
Padecimiento de enfermedad grave o crónica reconocida médicamente	64,0%	36,0%	4,190*

Nota. *p ≤ ,05; **p ≤ ,01; ***p ≤ ,001

Método

La investigación se realizó a partir de los datos aportados por personas pertenecientes a dos grupos (Panadero et al., 2015):

Personas sin hogar: muestra representativa de las personas sin hogar en Madrid (n=188). El 84% eran hombres y el 16% mujeres, con una media de edad de 47,57 años (DT=12,172), siendo el 71,6% españoles y el 28,3% de origen extranjero.

Personas en riesgo de exclusión: muestra de personas que conservaban su vivienda pero se veían en la necesidad de acudir a servicios orientados a las personas sin hogar (n=164). Este grupo se equiparó al grupo de personas sin hogar en lo relativo al sexo (81,8% varones; 18,9% mujeres), edad (media = 45,54 años, DT=10,818) y procedencia (62,2% españoles; 37,8% extranjeros).

Para la recogida de información se empleó una entrevista estructurada heteroaplicada, compuesta por instrumentos estandarizados y preguntas diseñadas por los autores, lo que permitió abordar una amplia variedad de cuestiones: características sociodemográficas, situación de alojamiento, situación económica, situación laboral, apoyo social, historia de la situación sin hogar, consumo de sustancias, salud, utilización de recursos, victimización y padecimiento de sucesos vitales estresantes, participación ciudadana, atribuciones causales sobre la situación sin hogar, estereotipos y meta-estereotipos de la situación sin hogar y acceso a nuevas tecnologías (Vázquez, Panadero, Martín y Díaz-Pescador, 2015). La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo aleatorio estratificado con afijación proporcional. La estrategia de selección muestral empleada permitió que la tasa de rechazo, situada en el 30%, no generase sesgos en la muestra. Las entrevistas se realizaron de forma anónima, preservando en todo momento la intimidad de los entrevistados.

Resultados

Los datos sobre consumo excesivo de alcohol (recogidos mediante la pregunta “¿ha bebido en exceso en alguna época de su vida?”) indican que el 54,6% (n=100) de las personas sin hogar y el 32,5% (n=57) de las personas en riesgo de exclusión ($\chi^2=13,122$; $p=,000$) señalaron haber consumido alcohol en exceso en alguna época de su vida. La edad media a la que manifestaron haber consumido alcohol en exceso se sitúa en 25,31 años (DT=10,998) entre las personas sin hogar y 24,98 años (DT=9,821) entre las personas en riesgo, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Entre las personas sin hogar que señalaron haber bebido en exceso en alguna época de su vida, el 75,0% (n=72) indicaron haberlo hecho de forma previa a encontrarse en la situación sin hogar. En la Tabla 1 se recogen algunas diferencias observadas entre personas en situación sin hogar que habían consumido alcohol en exceso en algún momento a lo largo de su vida y personas sin hogar que no lo habían hecho.

Como se observa en la Tabla 1, los varones, quienes se habían encontrado un mayor número de veces en la situación sin hogar, quienes consideraban tener un peor estado de salud general y los que en mayor medida padecían alguna enfermedad grave o crónica señalaron en un mayor porcentaje haber bebido en exceso en alguna época de su vida.

En lo relativo al consumo de diario alcohol durante el mes anterior a la realización de la entrevista, las personas sin hogar manifestaron haber bebido, de media, el equivalente a 5,66 vasos (DT=11,667), frente a 2,51 vasos (DT=4,520) de las personas en riesgo ($t=3,287$; $p=,001$). Las personas sin hogar que el mes anterior a la realización de la entrevista durmieron principalmente en la calle (n=42) consumían de forma significativa más cantidad de alcohol que quienes habían dormido principalmente en algún albergue (n=131): los primeros señalaron haber consumido una media diaria de alcohol equivalente a 10,88 vasos (DT=9,486) frente a los 3,98 vasos (DT=15,775) de los segundos ($t= 2,682$; $p=,010$).

Existen diferencias entre las personas sin hogar y en riesgo en relación a la frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas. El 30,6% (n=56) de las personas sin hogar manifestó beber alcohol cuatro o más veces por semana, frente al 9,4% (n=15) de las personas en riesgo ($\chi^2=24,465$; $p=,000$). El 17,6% (n=32) de las personas sin hogar y el 13,8% (n=22) de las personas en situación de riesgo habían recibido en algún momento tratamiento para problemas relacionados con el consumo de alcohol, y el 7,1% (n=13) de las personas sin hogar y el 3,8% (n=6) de las personas en riesgo participaban en algún programa dirigido al abandono del consumo de alcohol en el momento de la entrevista, sin que en relación a estas cuestiones existiesen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones y discusión

Más de la mitad de las personas sin hogar manifestaron haber consumido alcohol en exceso en algún momento de su vida, porcentaje que alcanzaba al 59% de los varones en esta situación. Indudablemente, el consumo excesivo de alcohol supone un problema en este colectivo. La mayoría de personas sin hogar que tuvieron problemas con el alcohol padecieron estos de forma previa a encontrarse en la situación sin hogar, lo que permite inferir en muchas ocasiones una probable relación de causalidad en la génesis de la situación sin hogar. Lamentablemente, el porcentaje de personas sin hogar y en situación de riesgo con consumo excesivo de alcohol encontrado es superior al observado hace una década por Muñoz et al. (2003), lo que incita a suponer que esta circunstancia, lejos de atenuarse, se ha agravado durante la última década.

Las personas sin hogar entrevistadas señalaron beber diariamente una media equivalente a cinco vasos de alcohol, y una de cada tres indicó consumir alcohol cuatro o más veces por semana, datos relativamente coincidentes con lo obtenido en trabajos similares realizados en España (Muñoz et al.,

2003) y otros lugares del mundo (Fazel et al., 2008). Por su parte, las personas en riesgo señalaron beber diariamente la mitad de alcohol que las personas sin hogar, y únicamente una de cada diez lo consumía cuatro o más veces por semana. De los datos recogidos se desprende que el elevado consumo de alcohol entre las personas sin hogar supone un importante obstáculo en sus procesos de normalización. El elevado consumo de alcohol resultaba especialmente marcado entre las personas sin hogar que pernoctaban en las calles, quienes indicaban consumir el equivalente a diez vasos diarios de alcohol. Las dificultades para ingerir alcohol en la mayor parte de los dispositivos de alojamiento pueden incidir en que los mayores consumidores permanezcan en las calles, sin acudir a los dispositivos de atención, con los problemas sanitarios que ello puede conllevar.

Las personas sin hogar que habían padecido problemas derivados del consumo de alcohol se habían encontrado un mayor número de veces en la situación sin hogar. Si bien el consumo excesivo de alcohol no parece afectar claramente a la cronificación en la situación sin hogar, si parece dar lugar en mayor medida a reiterados deslizamientos hasta dicha situación. Así, el consumo de alcohol no solo supone un factor de vulnerabilidad para deslizarse hasta la situación sin hogar, sino que también aparece como un importante hándicap en los procesos de superación de dicha situación.

El consumo excesivo de alcohol, además de incidir negativamente en los procesos de normalización de quienes se encuentran sin hogar, también aparece relacionado con su situación de salud, de forma que quienes consideraban tener un peor estado de salud indicaron en un mayor porcentaje haber bebido en exceso en algún momento de su vida. Pese al importante problema que supone el consumo excesivo de alcohol entre las personas en situación de dificultad social y, muy especialmente entre las personas sin hogar, el acceso a tratamiento de estos colectivos resulta notablemente insuficiente. De hecho, pese a que más de la mitad de las personas sin hogar y un tercio del grupo de riesgo señalaron haber consumido alcohol en exceso, ni siquiera una quinta parte había accedido a programas orientados a paliar los problemas derivados del consumo de esta sustancia. Sin duda, el acceso de las personas sin hogar y en situación de riesgo al tratamiento por consumo de alcohol es muy inferior al necesario y, pese a la relevancia de esta cuestión, al menos durante la última década no parecen haberse desarrollado estrategias de intervención eficaces para atenuar el problema. Así pues, resulta necesario diseñar e implementar nuevos programas de intervención que resulten especialmente accesibles a las personas en situación sin hogar, un colectivo que suele presentar especiales dificultades de acceso a los servicios.

Reconocimientos

Investigación financiada por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad,

Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España (Nº Ref. 2013I065)

Conflicto de intereses.

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses

Referencias

- Caton, C.L., Dominguez, B., Schanzer, B., Hasin, D.S., Shrout, P.E., Felix, A.,... Hsu, E. (2005). Risk factors for long-term homelessness: Findings from a longitudinal study of first-time homeless single adults. *American Journal of Public Health, 95*, 1753-1759. doi:10.2105/AJPH.2005.063321.
- Fazel, S., Khosla, V., Doll, H. y Geddes, J. (2008). The prevalence of mental disorders among homeless in western countries: Systemic review and meta-regression analysis. *Plos Medicine, 5*, e225. doi:10.1371/journal.pmed.0050225
- INE (Instituto Nacional de Estadística) (2012). *Encuesta a las personas sin hogar. Año 2012*. Recuperado de: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?L=0&type=pcaxis&path=%2Ft25%2Fp454&file=inebase>
- Kuhn, R. y Culhane, D.P. (1998). Applying cluster analysis to test a typology of homes pattern of shelter utilization: Results from de analysis of administrative data. *American Journal of Community Psychology, 26*, 207-232. doi:10.1023/A:1022176402357.
- Muñoz, M., Vázquez, C. y Cruzado, J.A. (1995). *Personas sin hogar en la Comunidad de Madrid. Informe psicosocial y epidemiológico*. Madrid: Comunidad Autónoma de Madrid.
- Muñoz, M., Vázquez, C. y Vázquez, J.J. (2003). *Los límites de la exclusión: Estudio sobre los factores económicos, psicosociales y de salud que afectan a las personas sin hogar en Madrid*. Madrid: Editorial Témpora.
- Panadero, S. y Vázquez, J.J. (2012). La investigación sobre las personas sin hogar y los recursos de atención al colectivo en España. Evolución, situación actual y retos futuros (pp. 87-107). En C. Zúñiga (ed.) *Psicología, sociedad y equidad: aportes y desafíos*. Santiago de Chile: Universidad de Chile.
- Panadero, S., Guillén, A.I. y Vázquez, J.J. (2015). Happiness in the street. Overall happiness among homeless people in Madrid (Spain). *American Journal of Orthopsychiatry, 85*, 324-330. doi: dx.doi.org/10.1037/ort0000080.
- Soler González, C., Belcells Oliveró, M. y Gual Solé, A. (2014). Alcohol related brain damage. State of the art and a call for action. *Adicciones, 26*, 199-207.
- Vázquez, J.J., Panadero, S., Martín, R.M. y Díaz-Pescador, V. (2015). Access to new information and communication technologies among homeless people in Madrid (Spain). *Journal of Community Psychology, 43*, 338-347. doi: 10.1002/jcop.21682.

Dosis de metadona y su relación con calidad de vida, satisfacción, psicopatología, rendimiento cognitivo y consumo adicional de sustancias no prescritas

Methadone dosage and its relationship to quality of life, satisfaction, psychopathology, cognitive performance and additional consumption of non-prescribed drugs

EDUARDO J. PEDRERO-PÉREZ*, GRUPO METHAQOL**

* Instituto de Adicciones. Madrid Salud; ** Instituto de Adicciones. Madrid Salud y Junta de Extremadura (listado completo al final).

Resumen

La efectividad de los tratamientos con metadona está fuera de toda duda, si bien persisten dudas sobre las dosis efectivas y los objetivos que debe perseguir un programa de mantenimiento. Algunos autores propugnan que sólo superiores a 50-60 mg/día deben ser consideradas efectivas, al bloquear los receptores opioides. Otros proponen dosis ajustadas a las necesidades del paciente, atendiendo prioritariamente a su recuperación. Se estudió una muestra representativa de todos los pacientes en tratamiento con agonistas del Instituto de Adicciones de Madrid (N=1898, n=450) y de la Junta de Extremadura (N=100, n=65). Se evaluaron calidad de vida, satisfacción con el tratamiento, sintomatología psicopatológica, rendimiento cognitivo y consumos adicionales. Los resultados muestran una relación negativa entre dosis y calidad de vida, sintomatología psicopatológica y rendimiento cognitivo. La satisfacción con el tratamiento, basado en dosis negociadas entre médico y paciente, fue muy elevada, con independencia de la dosis. Se formuló una ecuación estructural que relacionara todas las variables. Los resultados descartan la necesidad de utilizar dosis altas si el paciente no las precisa, y contar con otras intervenciones psicosociales que favorezcan la recuperación frente a la cronificación que supone el uso de dosis altas. Mientras los programas de altas dosis atienden prioritariamente a indicadores de control social, la calidad de vida del paciente debe ser uno de los principales indicadores de éxito del tratamiento, como en cualquier otro problema de salud.

Palabras clave: Mantenimiento con metadona; Dosis; Calidad de vida; Adicción; Tratamiento.

Abstract

The effectiveness of methadone maintenance treatment is beyond any doubt, but there remains some uncertainty about the appropriate and effective dosage and the objectives that should be achieved by this therapy. Some authors maintain that only doses higher than 50-60 mg/day ought to be considered effective, since only these block all the opioid receptors. But others propose the use of doses adjusted to the needs of the patient, based on their recovery process. Quality of life, satisfaction with treatment, psychopathological symptoms, cognitive performance and additional intake of illegal and unprescribed drugs were evaluated in a representative sample of all patients treated with opioid agonists in the Addiction Institute of Madrid (N = 1898, n = 450) and the Junta de Extremadura (N = 100, n = 65). The results revealed a negative relationship between dose and quality of life, psychopathological symptoms and cognitive performance. Satisfaction with treatment, based on doses negotiated together by doctor and patient, was very high, regardless of the dose. To establish hypothetical causal dependencies among the studied variables structural equation modelling was performed. The results reject the need for high dosage if not required by the patient, and highlight the benefits of other psychosocial interventions that lead to recovery, despite the chronification that could imply the use of high doses. Whereas high dosage programmes provide better indicators of social control, the patient's quality of life must be one of the main indicators of a successful treatment, as in any other health problem.

Keywords: Methadone Maintenance; Dosage; Quality of Life; Addiction; Treatment.

Recibido: Septiembre 2015; Aceptado: Noviembre 2015

Enviar correspondencia a:

Eduardo J. Pedrero Pérez. C/ Alcalá 527, 28027 Madrid.
E-mail: ejpedrero@yahoo.es

La eficacia, efectividad y eficiencia de los tratamientos con metadona en el tratamiento de personas con adicción a heroína está fuera de toda duda en el momento actual (Mattick, Breen, Kimber y Davoli, 2009). Sin embargo, persisten dudas sobre cuáles son las dosis más efectivas y cuáles los objetivos que debe perseguir un programa de mantenimiento.

La línea predominante es la que aboga por la prescripción de dosis superiores a 50-60 mg/día (90-100 mg como media), considerando que un tratamiento de sustitución debe perseguir tres objetivos prioritarios: (a) supresión de los síntomas de la retirada de opiáceos exógenos; (b) extinción del *craving*; y (c) bloqueo farmacológico de la capacidad reforzante de la heroína por saturación de los receptores opioides (Maremmani, Pacini, Lubrano y Lovrecic, 2003). Los principales indicadores de éxito de tratamiento serían la reducción en el consumo de heroína y cocaína, la reducción de la gravedad de los problemas relacionados con el consumo y mayores tasas de retención. Este enfoque atiende primordialmente a los efectos farmacológicos de los opiáceos y su capacidad de bloqueo de los receptores (Pacini, Maremmani, Rovai, Rugani y Maremmani, 2010). Diversos estudios (p. ej., Adelson *et al.*, 2013; Faggiano, Vigna-Taglianti, Versino y Lemma, 2003; Farré, Mas, Torrens, Moreno y Camí, 2002) encuentran que dosis más altas se corresponden con más tiempo en tratamiento y con menos consumos de heroína y otras drogas. Los pacientes con psicopatología asociada requieren dosis mayores, 150 mg/día, que quienes sólo presentan adicción a opiáceos, que requerirían como media 100 mg/día (Eiden, Leglis, Clarivet, Blayac y Peyrière, 2012). Otros autores abogan incluso por dosis muy altas (desde 100 hasta 780 mg/día) como “necesarias” para evitar el consumo de opiáceos y controlar la psicopatología coexistente (Maxwell y Shinderman, 1999).

Este enfoque ha recibido críticas importantes, en la medida en que desatiende otras cuestiones, como la perspectiva del propio paciente o la necesidad de atender prioritariamente otros problemas y riesgos. Es necesario tener en cuenta que, como sucede con el resto de opiáceos (Katz, 2005; Benyamin *et al.*, 2008), la metadona no es un fármaco exento de efectos secundarios e indeseados (Bell y Zador, 2000; Bileviciute-Ljungar, Häglund, Carlsson y von Heijne, 2014; Chugh *et al.*, 2008; Grönbladh y Öhlund, 2011; Webster, 2013), cuya probabilidad de aparición e intensidad se incrementan en paralelo a las dosis (Leavitt, 2003; Walker, Klein y Kasza, 2003), apareciendo con cierta frecuencia complicaciones de gran envergadura a dosis altas (Krantz, Kutinsky, Robertson y Mehler, 2003), aunque también a dosis no tan altas (Krantz, Martin, Stimmel, Mehta y Haigney, 2009; Roy *et al.*, 2012). Entre estos efectos secundarios, los déficits en el rendimiento neuropsicológico están entre los más frecuentemente identificados (Bracken *et al.*, 2012; Gruber *et al.*, 2006; Loeber, Kniest, Diehl, Mann y Croissant, 2008; Mintzer, Coppersino y Stitzer, 2005; Mintzer y Stitzer, 2002; Rass *et al.*, 2014)

y se incrementan en paralelo a las dosis (Rass *et al.*, 2014). Los pacientes en tratamiento con metadona presentaron déficits cognitivos significativos, mientras que quienes estaban en abstinencia prolongada de opiáceos y sin tratamiento rendían significativamente mejor (Verdejo, Toribio, Orozco, Puente y Pérez-García, 2005), incluso como los controles (Darke, McDonald, Kaye y Torok, 2012).

Desde otra perspectiva, se han propuesto los denominados programas de “bajas dosis” (o dosis subumbral: *low threshold programs*), cuyo objetivo principal no es necesariamente eliminar el uso de drogas ilícitas, sino establecer y mantener contacto con los consumidores de opiáceos, con el fin de ayudar a estabilizar y reducir algunos de los riesgos asociados, y desarrollar la confianza necesaria para aspirar a objetivos más ambiciosos en fases posteriores (Hartgers, van den Hoek, Krijnen y Coutinho, 1992). Existe abundante apoyo empírico que ratifica la mejora sustancial de la calidad de vida de estos pacientes y la reducción del riesgo de complicaciones de gran envergadura, a pesar de que no se produzca una interrupción completa del consumo (p. ej., Brugal *et al.*, 2005; Millson *et al.*, 2007; Torrens, Castillo y Perez-Sola, 1996; Villeneuve *et al.*, 2006). Algunos estudios muestran que la retención en este tipo de programas no es inferior a la de otros que utilizan dosis más elevadas (Perreault *et al.*, 2007) y que pueden favorecer la incorporación a otras modalidades de tratamiento cuando se requiere (Schwartz *et al.*, 2006).

Una tercera línea de tratamientos se caracteriza por focalizar su evaluación en la mejora de la calidad de vida, sin prestar atención especial a la dosis requerida para ello. Cuando se tiene en cuenta la calidad de vida de los pacientes es preciso considerar también la necesidad de llevar a cabo intervenciones de índole psicosocial para evitar las consecuencias negativas de los tratamientos: estigmatización, discriminación, dependencia de la metadona y los efectos paralizantes de la droga en las emociones (De Maeyer, Vanderplasschen, Camfield *et al.*, 2011; Harris y McElrath, 2012). El éxito del tratamiento depende de otros factores, tales como el empleo, las relaciones familiares, la disponibilidad de relaciones íntimas, la estructuración horaria de las actividades de la vida diaria y el cambio de hábitos relacionados con la salud, entre otros (De Maeyer, Vanderplasschen, Lammertyn *et al.*, 2011; He *et al.*, 2011). Estos programas parten de la consideración de que la respuesta al tratamiento es función de diferencias individuales y no una mera función farmacológica dosis-respuesta (Padaiga, Subata y Vanagas, 2007). Desde esta perspectiva, no cabe hablar de dosis altas o bajas, sino dosis ajustadas o adecuadas, que eliminen la necesidad (pero no la posibilidad) de que se produzcan consumos adicionales. En términos generales, suele encontrarse que el tratamiento de mantenimiento con metadona se traduce en un inmediato incremento en la calidad de vida, que se suaviza con el paso del tiempo, de modo que no llega a alcanzar el encontrado en población general, ni siquiera al que declaran sujetos con otros trastornos psi-

copatológicos graves (Habrat, Chmielewska, Baran-Furga, Keszycka y Taracha, 2002; Karow *et al.*, 2011; Millson *et al.*, 2004; Nosyk, Marsh, Sun, Schechter y Anis, 2010; Nosyk *et al.*, 2011; Torrens, Domingo-Salvany, Alonso, Castillo y San, 1999) y que las variables más relacionadas con la calidad de vida y el éxito del programa no son las relacionadas con la sustancia, sino con factores psicosociales, como el apoyo familiar (Lina, Wu y Detels, 2011). La multiplicidad de factores implicados en la gravedad de la adicción y la calidad de vida autopercebida por los pacientes indica la necesidad de diseñar programas que atiendan a las múltiples dimensiones implicadas en el problema (Fernández Miranda, González García-Portilla, Sáiz Martínez, Gutiérrez Cienfuegos y Bobes García, 1999; Millson, *et al.*, 2006). Y, sin embargo, la calidad de vida no es uno de los indicadores de resultados que se utilizan para medir la efectividad de los tratamientos (Amato *et al.*, 2005; Fernández Miranda, 2000).

El hallazgo repetido de que las dosis altas incrementan la retención ha sido desafiado por algunos autores, que encuentran que el riesgo de abandono es mayor (1,3/1) cuando las dosis superan los 60 mg/día, que cuando no alcanzan esta dosis, siendo otros los factores que predicen el éxito o fracaso de los programas de mantenimiento (Mino, Page, Dumont y Broers, 1998). En cuanto al consumo de drogas no prescritas, también hay estudios que cuestionan la superioridad de los programas de altas dosis, considerando que una adecuada intervención psicosocial complementaria a dosis bajas puede obtener iguales o mejores resultados que las dosis altas (Banys, Tusel, Sees, Reilly y Delucchi, 1994). Contra lo propuesto por el modelo de altas dosis, otros estudios encuentran que el incremento de dosis de metadona por encima de los niveles de ajuste provoca un incremento notable del *craving* y del consumo de heroína (Curran, Bolton, Wanigaratne y Smyth, 1999; Fareed *et al.*, 2010). Estudios de seguimiento en Estados Unidos han mostrado que la dosis mínima de metadona sugerida por el modelo de altas dosis (60 mg) no es considerada como necesaria en la clínica, y que la tendencia entre los médicos prescriptores es hacia prestar cada vez más atención a la opinión de los pacientes para establecer la dosis adecuada que a las políticas de dosificación (D'Aunno, Folz-Murphy y Lin, 1999), de modo que tener en cuenta la opinión del paciente en el establecimiento de las dosis mejora los resultados (Maddux, Desmond y Vogtsberger, 1995; Maddux, Prihoda y Vogtsberger, 1997). Un estudio realizado en España, con una muestra representativa de todo el territorio nacional, encontró que la dosis media de mantenimiento era de 61,52 mg/día (d.t.= 49,14), lo que significa que un alto porcentaje de los pacientes recibirían dosis inferiores a 60 mg/día (Roncero *et al.*, 2011). Otros autores encuentran irrelevante la dosis en la consecución de objetivos, sugiriendo que debe prestarse mayor atención a otros aspectos del programa, como la relación interpersonal entre terapeuta-paciente (Blaney y Craig, 1999). Sin embargo, todos los estudios que exploran

variables relacionadas con dosis menores de 90 mg/día han ido desapareciendo de la literatura, en la medida en que las guías recomiendan, de modo insistente, la prescripción de dosis altas (D'Aunno, Pollack, Frimpong y Wuchiett, 2014).

Pocos estudios se han centrado en conocer la opinión de los pacientes, su percepción de salud en relación a las dosis y la influencia de sus actitudes y otras variables psicológicas en relación a los resultados del tratamiento. Diversos estudios informan de amplias discrepancias entre la estimación de resultados declarados por los profesionales y los que son percibidos por los pacientes (Trujols *et al.*, 2013). Si bien la motivación es una variable decisiva para la obtención de buenos resultados en el tratamiento, con independencia de las dosis administradas (Zeldman, Ryan y Fiscella, 2004), muchos estudios coinciden en constatar que los pacientes encuentran diversas barreras para entrar y permanecer en los programas de metadona: el trato recibido por el equipo terapéutico y la consideración de "enfermos", los largos tiempos de espera, la inflexibilidad en la prescripción de dosis, la ocultación de las dosis recibidas, la probable estancia indefinida, la consideración de recibir dosis demasiado altas o la falta de participación requerida en su dosificación, entre otros (p. ej., Al-Tayyib y Koester, 2011; Deering *et al.*, 2011; Peterson *et al.*, 2010). En sentido contrario, la satisfacción con el tratamiento recibido, la asistencia a actividades psicoterapéuticas y la sensación de que el tratamiento resulta beneficioso, son cuestiones que mejoran la retención con independencia de las dosis recibidas (Kelly, O'Grady, Brown, Mitchell y Schwartz, 2010; Montgomery, Sanning, Litvak y Peters, 2014; Vanderplasschen, Naert, Vander Laenen y De Maeyer, 2014), de modo que la satisfacción presenta una capacidad predictiva sobre la retención de la que carece la dosis administrada (Kelly, O'Grady, Brown, Mitchell y Schwartz, 2011). La mejora de la calidad de los tratamientos con metadona, como tratamientos biopsicosociales de efectividad contrastada, pero adaptables a los diferentes perfiles y necesidades, es un objetivo irrenunciable, como lo es la propia opinión de los pacientes (Fernández Miranda, 2004; Rodríguez *et al.*, 2002).

El objetivo del presente trabajo es encontrar evidencia empírica que aconseje el uso de dosis altas cuando se tiene en consideración la perspectiva del paciente. Para ello, se someterán a contrastación algunas hipótesis derivadas de los estudios revisados: (a) que las dosis altas se corresponden con mayores niveles de calidad de vida autopercebida; (b) que la prescripción de dosis altas se corresponde con una mayor satisfacción con el tratamiento; (c) que las personas que reciben dosis altas manifiestan menores niveles de malestar somático y psicológico; (d) que las dosis altas se corresponden con rendimiento cognitivo igual o superior al de las dosis bajas; (e) que los sujetos que reciben dosis altas presentan menos consumos de drogas no prescritas que aquellos que reciben dosis bajas. Adicionalmente, se pretende encontrar la relación que todas estas variables muestran

sobre la dosis recibida en un modelo estructural que sugiera una hipótesis causal.

Método

Descripción de los dispositivos

El estudio se ha realizado sobre dos muestras, ambas obtenidas en dispositivos públicos específicos: una muestra principal, obtenida en una gran ciudad (Madrid) y otra obtenida en ciudades pequeñas que atienden a población urbana y rural (Extremadura). El Instituto de Adicciones es un organismo público dependiente del Ayuntamiento de Madrid, que proporciona atención a personas con problemas relacionados con el consumo de drogas u otros comportamientos adictivos sin sustancia de todo el municipio de Madrid (población aproximada 3.200.000 habitantes). El territorio de la ciudad está dividido en 7 sectores, correspondiendo la población de cada uno de ellos a un Centro de Atención a Drogodependientes (CAD), de gestión pública directa. Además, existen otros 3 centros de tratamiento concertados con organizaciones no gubernamentales (Cáritas y Cruz Roja), con financiación pública y gestión indirecta (CCAD). Los 10 servicios participantes cuentan con equipos de tratamiento multidisciplinarios (médicos, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales y personal auxiliar). El acceso de los pacientes a los servicios puede ser directo, a iniciativa propia, o mediante la derivación desde otros servicios sanitarios: médico de familia, salud mental u hospitales. El tratamiento que se proporciona es individualizado, atendiendo a las necesidades médicas, psicológicas, ocupacionales y sociales de cada paciente. En personas con consumo activo de heroína, puede priorizarse la evaluación médica e iniciar el tratamiento con metadona de inmediato, demorando el resto de evaluaciones de las demás áreas. Dentro de cada servicio, existe un Programa de Tratamiento con Agonistas Opiáceos, en el que participan todos los profesionales. La prescripción de metadona o buprenorfina corresponde a los médicos, que no tienen instrucciones estrictas sobre normas de dosificación, de modo que pueden prescribir en función de su relación con el paciente y de sus propios criterios. Los pacientes mantienen citas individuales periódicas con sus médicos (y con el resto de profesionales), pudiendo manifestar su sintomatología y su deseo de subirlas o bajarlas, siendo el profesional médico quien, en último término, prescribe la dosis que considere más adecuada a las características y situación del paciente. La sustancia administrada es, en todo caso, clorhidrato de metadona (aunque existe un subprograma de buprenorfina, no incluido en el presente estudio), en disolución o en comprimidos, y su recogida en el centro es diaria, dos veces en semana o una vez semanal (dosis *take home*).

La muestra de comparación (a la que denominaremos muestra B) se obtuvo de diversos centros de tratamiento ambulatorio de Extremadura. La dinámica de estos centros

es similar a la expuesta para Madrid, pero la población que atiende es sensiblemente diferente: ciudades pequeñas (Cáceres alrededor de 95.000 habitantes, Badajoz 150.000) y zonas rurales aledañas.

Participantes

Al inicio del estudio, se encontraban en tratamiento en todos los centros de la red del Instituto de Adicciones Madrid un total de 1898 pacientes, distribuidos en 10 centros. Todos estos centros contaban con financiación pública y eran de carácter gratuito, atendiendo a pacientes del municipio de Madrid. Para el presente estudio, se estableció un intervalo de confianza máximo del 4% ($p=q=0,5$), lo que suponía la obtención de un $n=450$ sujetos. Las evaluaciones se realizaron entre enero de 2014 y enero de 2015, realizándose un total de $n=538$ evaluaciones, aunque tras la anulación de 80 evaluaciones por errores en la cumplimentación de las pruebas o ausencia de datos, la muestra final (muestra principal) quedó establecida en $n=458$ sujetos. Como criterio de inclusión se estableció el hecho de recibir metadona prescrita por dependencia de heroína durante al menos 3 meses en el servicio correspondiente. Como criterios de exclusión se determinaron: diagnóstico de dependencia de alguna sustancia diferente a la heroína, consumo reciente de alcohol, padecer algún tipo de daño cerebral, sintomatología psicótica aguda, recibir tratamiento farmacológico (antirretroviral o de otro tipo) que obligara a la modificación de dosis de metadona, dificultades para la comprensión del idioma español o cualquier otra que comprometiera la adecuada resolución de las pruebas. La muestra B se obtuvo de los diferentes centros públicos de tratamiento de Extremadura. La población total en tratamiento al inicio del estudio era de 100 sujetos, obteniéndose evaluaciones de las 2/3 partes ($n=65$). A pesar de ello, la muestra resultó representativa, pero con un elevado error (intervalo de confianza 7% para $p=q=0,5$).

Instrumentos

Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud, versión abreviada (*World Health Organization Quality of Life*, WHOQOL BREF; WHO, 2004), instrumento desarrollado con intención de contar con una evaluación de calidad de vida aplicable en todas las culturas. La versión completa consta de 100 ítems, y la abreviada –utilizada en el presente trabajo– de 26: 2 preguntas generales (sobre calidad de vida general y satisfacción con la salud) y 24 ítems que abarcan cuatro dominios: salud física, psicológica, social y ambiental. Los ítems se responden en una escala tipo Likert de 5 opciones. Se han estudiado sus propiedades psicométricas en estudios transculturales (Skevington, Lotfy y O'Connell, 2004) y en población española (Lucas-Carrasco, 2012). Se ha utilizado la versión proporcionada por el Servicio Andaluz de Salud (2010). La consistencia interna de la prueba en la muestra de estudio fue de $\alpha=0,89$, con una correlación ítem test corregida $0,30 < r < 0,63$.

Escala de Satisfacción con el Tratamiento de Metadona, elaborada a partir de la *Verona Service Satisfaction Scale* de 32 ítems (VSSS-32; Ruggeri *et al.*, 2000), validada en población clínica española (Trujols y Pérez de los Cobos, 2005), pero modificada para adaptarla a las características de los servicios participantes (Anexo I). Consta de 13 ítems que se responden en una escala tipo Likert de 5 opciones, en la que se valoran los aspectos del tratamiento en términos generales, y 8 ítems en los que se pregunta si ha recibido un tipo de atención determinada y, en caso de respuesta afirmativa, se procede a una valoración similar. Para la puntuación general de Satisfacción con el Tratamiento se consideraron las puntuaciones de los 13 primeros ítems, multiplicando el resultado por 25 para obtener una puntuación entre 0 y 100 puntos, con una media de 50. Las consistencia interna de la prueba fue satisfactoria, con un $\alpha=0,86$ para los 29 ítems y $\alpha=0,91$ para los 13 primeros ítems, con una correlación ítem test corregida $0,70 < r_{it} < 0,88$.

Inventario de 90 Síntomas Revisado (*Symptoms Check List 90 Revised*; SCL-90-R; Derogatis, 1992), versión española realizada por González de Rivera *et al.* (1989) y sus propiedades psicométricas estudiadas por De Las Cuevas *et al.* (1991). Se trata de un cuestionario que interroga al individuo sobre la existencia e intensidad de 90 síntomas de malestar psicológico y psicosomático, valorándose la intensidad de cada síntoma en una escala tipo Likert, desde la ausencia total (0) hasta su máxima intensidad (4). Los ítems teóricamente se agrupan en 9 escalas, aunque los estudios factoriales no encuentran que los ítems se agrupen en ellas, representando más bien síntomas de malestar psicológico, y ello tanto en población clínica (De Las Cuevas *et al.*, 1991) como en población clínica de adictos a sustancias (Pedrero Pérez y López-Durán, 2005). Cuenta con tres índices generales: Índice General Sintomático (IGS, intensidad del sufrimiento psíquico y psicosomático global), Total de Síntomas Positivos (TSP) e Índice de Malestar (PSDI, intensidad sintomática media). En el presente estudio, el SCL-90-R mostró una consistencia interna de $\alpha=0,97$, con todos los ítems menos uno (ítem 60) con una correlación ítem test corregida $0,30 < r_{it} < 0,71$.

Evaluación Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*, MoCA; Nasreddine *et al.*, 2005), versión española propuesta por los propios autores y validada en población clínica de adictos a sustancias en España (Rojo-Mota, Pedrero-Pérez, Ruiz-Sánchez de León, Llanero-Luque y Puerta-García, 2013). Se trata de una prueba de cribado que valora 10 dominios cognitivos, a partir de formas básicas de tests neuropsicológicos ampliamente validados. La puntuación máxima es de 30 puntos, aunque se realiza una corrección con incremento de 2 puntos para sujetos con menos de 9 años de escolaridad y 1 si el tiempo de escolarización es entre 9 y 12 años (Chertkow, Nasreddine, Johns, Phillips y McHenry, 2011). Estudios transculturales estiman una puntuación de corte de 26, considerándose que quienes obtienen ésta o superiores puntuaciones presentan un rendi-

miento normal, y puntuaciones menores sugieren sospecha de deterioro cognitivo leve o demencia temprana. El tiempo de administración es de 10 minutos aproximadamente. La consistencia interna de la prueba en el presente estudio fue de $\alpha=0,70$, con $0,30 < r_{it} < 0,46$ para los ítems.

Se utilizó el método de espectrofotometría ultravioleta visible para la determinación de metabolitos de opiáceos, cocaína, cannabis y benzodiazepinas en orina. En el caso de las benzodiazepinas, sólo se consideró positivo cuando no existía prescripción médica de alguna de ellas.

Para la obtención de los datos clínicos y sociodemográficos se consultó la historia clínica de cada sujeto. Se tuvo en cuenta el tiempo de permanencia en el programa actual, la edad, el sexo, el nivel de estudios y la dosis de metadona prescrita en el momento de la evaluación.

Procedimiento

Los evaluadores recibieron 3 sesiones de entrenamiento previas al inicio del periodo de evaluación (1 sesión presencial en el caso de Extremadura), además de asesoramiento permanente para la resolución de cuantas dudas surgieran posteriormente. Previamente a la administración del protocolo de evaluación se anunció mediante carteles en los despachos de dispensación sobre la intención de realizar el estudio y la voluntariedad en la participación. También se administraron folletos en los que se anunciaba el estudio. A partir del inicio del periodo de evaluación, se ofrecía a los pacientes la posibilidad de realizar el estudio en el momento en que acudían a recibir sus dosis (diarias o semanales). En caso de que no tuvieran disponibilidad de tiempo en ese momento, se les ofrecía una cita programada para realizarlo en los días siguientes. Un porcentaje bajo de los pacientes rechazó participar en el estudio ($n=70$; 3,7%). En cuanto a los autoinformes, el evaluador leía las preguntas y el paciente señalaba las respuestas en unas fichas preparadas con las diferentes modalidades de respuesta. La prueba de rendimiento cognitivo se realizaba *in situ*, tras los autoinformes. Si el paciente solicitaba un descanso, se le ofrecía la posibilidad de realizarlo. Las evaluaciones duraban entre 30 y 45 minutos. Al finalizar, se solicitaba una muestra de orina para realizar análisis toxicológico y se advertía al paciente de que se recogería una segunda muestra una vez transcurrido un mes desde la primera, con independencia de las que se recogieran rutinariamente como parte de su tratamiento. Los protocolos cumplimentados se remitían por correo interno al investigador principal, que centralizaba los datos, configurando la base de datos. Se rechazaban los protocolos mal cumplimentados, con ausencia de datos o respuestas sin cumplimentar ($n=80$). Para el estudio de las relaciones con otras variables se estimó la dosis percibida como variable lineal, y también se dividió a los participantes en grupos: dosis muy bajas (< 30 mg/día), bajas (30-59 mg/día), medias (60-90 mg/día) y altas (> 90 mg/día).

Resultados

Todos los participantes recibieron información sobre el objetivo de la evaluación y firmaron un consentimiento informado, admitiendo la utilización anónima de los resultados. El estudio recibió la aprobación de los Comités de Ética de Cáceres y Badajoz.

Análisis de datos

Para las comparaciones entre categorías se utilizó la χ^2_{gr} . Para comparaciones entre variables continuas se utilizó la distribución F_{gr} de Snedecor, mediante análisis de la varianza univariante o multivariante. La estimación de proporciones de varianza explicadas por covariables se estimó mediante la lambda de Wilks (λ). Las correlaciones, lineales o parciales, se realizaron mediante la r de Pearson. Se efectuaron análisis de regresión lineal por pasos sucesivos, reportando la proporción de varianza explicada (R^2) y el coeficiente β . Para el tamaño del efecto se utilizó el estimador eta al cuadrado (η^2 ; Cohen, 1973) y para su interpretación se utilizaron las *rules of thumb* propuestas por el autor (Cohen, 1988): entre 0,01 y 0,06 efecto pequeño, entre 0,06 y 0,13, efecto moderado y más de 0,13 efecto grande. Para las comparaciones categoriales se utilizó la V de Cramer como estimador del tamaño del efecto y para las correlaciones el coeficiente de mutua determinación (r^2). Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 19 (el cálculo de η^2 se realizó manualmente). Se exploraron las relaciones estructurales entre las variables, mediante el método de máxima verosimilitud, y se compararon los diferentes modelos mediante índices de calidad de ajuste (ECVI, Hoelter), aplicando posteriormente índices de ajuste absolutos (χ^2 , grados de libertad), relativos (CMIN/DF, RMSEA) e incrementales (NFI, CFI, RFI, IFI, TLI), siguiendo las recomendaciones de Hooper, Coughlan y Mullen (2008), a partir de la información proporcionada por el programa AMOS 18.

Descriptivos

En la Tabla 1 se muestran los descriptivos de la muestra principal. Se observa una ratio de 4 varones por cada mujer en tratamiento, algo que es general en todos los países del entorno cultural y estable en el tiempo a lo largo de décadas. Analizado por sexos, los varones presentan una edad media significativamente mayor, aunque el tamaño del efecto de estas diferencias es insignificante ($\eta^2= 0,01$). Hay también diferencias significativas (aunque también con muy pobre tamaño del efecto $V= 0,03$) en el nivel formativo, siendo más frecuente que las mujeres se sitúen en los grupos extremos (menos de 9 años o más de 15), mientras que más de la mitad de los varones están comprendidos en el grupo de entre 9 y 12 años de escolarización. No aparecen diferencias significativas en cuanto a la dosis de metadona prescrita por sexos ($F_1= 0,02$; $p= 0,89$). Tampoco aparece relación entre dosis prescrita y edad del paciente ($r= 0,06$; $p= 0,19$), aunque sí con el tiempo de tratamiento ($r= 0,10$; $p< 0,05$).

La muestra B se compuso de 57 varones y 8 mujeres, con una media de edad de 42,5 años ($DT= 7,1$). El 36,9% tenía menos de 9 años de escolarización, el 44,6% entre 9 y 12 años, el 16,9% entre 12 y 15 años y un 1,5% más de 15 años (ninguna mujer entre las dos últimas categorías, el 75% menos de 9 años).

Dosis

Un 72,7% de la muestra recibía dosis inferiores a 60 mg/día: el 37,3% menos de 30 mg/día ($M= 15,1$; $DT= 7,2$) y el 35,4% entre 30 y 60 mg/día ($M= 41,6$; $DT= 8,2$). Un 14,6% recibía entre 60 y 90 mg/día ($M= 73,1$; $DT= 9,7$) y sólo un 12,7% recibía más de 90 mg/día ($M= 126,1$; $D= 33,1$).

La muestra B presentó características muy diferentes. Un 96,9% de la muestra recibía dosis inferiores a 60 mg/día: el

Tabla 1. Descriptivos de la muestra.

	Varones	Mujeres	Total	F	p
n	364	94	458		
%	79,5	20,5			
Edad media actual (d.t.) en años	47,6 (6,2)	46,1 (6,5)	47,3 (6,3)	3,97	< 0,05
Años de escolarización				χ^2	p
< 9	28,8	36,2		9,1	< 0,05
9 - 12	51,1	34,0			
12 - 15	16,5	24,5			
> 15	3,6	5,3			
				F	p
Dosis media (d.t.) en mg/día	47,4 (39,0)	45,7 (36,2)	47,0 (38,4)	0,14	0,71
Rango	5 - 220	5 - 160	5 - 220		
Tiempo medio de tt^a en meses (d.t.)	93,3 (120,3)	89,5 (67,1)	92,5 (111,4)	0,09	0,77
Rango en meses	3 - 2011	3 - 281	3 - 2011		

78,5% menos de 30 mg/día (M= 17,8; DT= 8,4) y el 18,5% entre 30 y 60 mg/día (M= 38,5; DT= 9,5). Un 3,1% recibía entre 60 y 90 mg/día (M= 82,0; DT= 8,5) y nadie recibía más de 90 mg/día.

Relación dosis/calidad de vida autopercibida

La dosis administrada correlacionó negativa y significativamente con la calidad de vida: dominio físico ($r = -0,24$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,06$), psicológico ($r = -0,14$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,02$), social ($r = -0,10$; $p < 0,05$; $r^2 = 0,01$), ambiental ($r = -0,19$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,04$) y con la puntuación global ($r = -0,22$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,05$).

En la Tabla 2 se muestran los valores obtenidos en los diferentes dominios de la calidad de vida autopercibida según la dosis de metadona prescrita. Las puntuaciones mostraron diferencias significativas, tanto en la puntuación total de calidad de vida, como en cada uno de los dominios, siempre en dirección a una peor calidad de vida a medida que se consideraban dosis superiores. El tamaño del efecto de estas diferencias fue bajo, pero especialmente significativo en los dominios de salud física y ambiental, así como en la calidad de vida global. Las pruebas *post hoc* mostraron que las principales diferencias en salud física y ambiental se establecieron entre quienes tomaban dosis muy bajas y quienes recibían dosis medias o altas; en el dominio psicológico, entre los grupos extremos; y en relaciones sociales, entre los que tomaban dosis muy bajas y los que recibían dosis bajas.

Se estudió a continuación el posible efecto de otras variables sobre estas diferencias. Ni el sexo ($\lambda = 0,99$; $F_{4;447} = 0,74$; $p = 0,56$) ni el tiempo de tratamiento en programa ($\lambda = 0,99$; $F_{4;447} = 0,64$; $p = 0,63$) explicaron una parte significativa de la varianza de las diferencias observadas. Por el contrario, sí lo hacían tanto la edad ($\lambda = 0,98$; $F_{4;447} = 2,47$; $p = 0,04$; $\eta^2 =$

$0,022$) como el nivel de estudios ($\lambda = 0,96$; $F_{4;447} = 5,13$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,044$). El efecto de la edad era significativo en el dominio ambiental ($F_1 = 4,02$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,009$), en el social ($F_1 = 7,86$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,017$) y en la puntuación global ($F_1 = 4,17$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,009$), mientras que el nivel de estudios intervenía significativamente en los dominios psicológico ($F_1 = 9,67$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,021$) y ambiental ($F_1 = 15,04$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,032$), y también en la puntuación global ($F_1 = 9,27$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,020$). Controlando el nivel de estudios, la edad correlacionó significativamente con las relaciones sociales ($r = -0,13$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,02$), con la calidad ambiental ($r = -0,10$; $p < 0,05$; $r^2 = 0,01$) y con la puntuación global de calidad de vida ($r = -0,10$; $p < 0,05$; $r^2 = 0,01$); y, controlando la edad, el nivel de estudios correlacionó significativamente con la salud psicológica ($r = 0,15$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,02$), con la calidad ambiental ($r = 0,19$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,04$) y con la puntuación global ($r = 0,15$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,02$). En todos los casos, el tamaño del efecto fue bajo.

Cuando se estudiaron las diferencias según el grupo de dosis asignada y controlando las variables que previamente habían mostrado efecto de interacción (edad y nivel de estudios) aparecieron diferencias significativas en todos los dominios de salud (Tabla 2). Quienes recibían dosis más bajas (< 30 mg/día) mostraban mayores niveles de salud, que iban descendiendo a medida que los grupos recibían dosis mayores. El tamaño del efecto de estas diferencias fue moderado en los casos de la salud física ($\eta^2 = 0,06$), de la salud ambiental ($\eta^2 = 0,08$) y de la puntuación global de calidad de vida ($\eta^2 = 0,08$).

En la muestra B, la dosis correlacionó negativamente con la calidad de vida y todas sus dimensiones (salud física $r = -0,17$; psicológica $r = -0,23$; relaciones sociales $r = -0,07$; ambiental $r = -0,06$; puntuación global $r = -0,16$), aunque en ningún caso se alcanzó la significación estadística.

Tabla 2. Dominios de la calidad de vida (WHOQOL-BREF) y dosis de metadona prescrita.

	Dosis				$F_{df=3}$	η^2	(*) η^2
	muy bajas	bajas	medias	altas			
WHOQOL	M (DT)						
Salud física	24,35 (4,87)	23,15 (4,41)	22,28 (4,94)	20,98 (4,50)	8,63	0,054	0,055
Total	23,20 (4,79)						
Salud psicológica	18,96 (4,40)	18,62 (4,16)	18,52 (4,14)	17,05 (4,35)	2,94	0,019	0,042
Total	18,53 (4,30)						
Salud social	9,19 (2,55)	8,41 (2,61)	8,64 (2,37)	8,21 (2,59)	3,52	0,023	0,041
Total	8,71 (2,57)						
Salud ambiental	26,52 (4,73)	25,35 (4,76)	24,54 (5,25)	23,62 (5,50)	6,17	0,039	0,077
Total	25,45 (5,00)						
Calidad de vida	79,01 (12,98)	75,53 (12,55)	73,99 (13,37)	69,86 (13,39)	8,05	0,051	0,075
Total	75,89 (13,24)						

Nota. *Controlando la edad y el nivel de estudios ($F_{df=3}$).

Relación dosis/satisfacción con el tratamiento

El 96,5% de la muestra se declaró satisfecho (50,2%) o muy satisfecho (46,3%) con el tratamiento recibido y sólo un 3,5% se declaró moderadamente insatisfecho. No aparecieron diferencias significativas entre los diferentes grupos según la dosis de metadona prescrita ($F_3 = 1,94$; $p = 0,12$). Cuando se controló el efecto de las covariables se encontró significación en relación al sexo ($F_7 = 5,43$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,012$) y a la edad ($F_7 = 10,86$; $p < 0,01$; $2 = 0,024$), pero no en cuanto al nivel de estudios ni el tiempo de tratamiento. Las mujeres se mostraron significativamente ($F_1 = 6,75$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,015$) más satisfechas ($M = 78,6$; $DT = 13,0$) que los varones ($M = 74,9$; $DT = 12,4$). La edad mostró correlación negativa con la satisfacción ($r = -0,17$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,03$), incluso cuando se controló el sexo ($r = -0,16$; $p < 0,01$; $r^2 = 0,03$). Cuando ambas variables se controlaron, las diferencias entre los grupos por dosis alcanzaron significación, puntuando más alto en satisfacción con el tratamiento cuanto menor era la dosis de metadona administrada (Tabla 3).

En la muestra B, los niveles de satisfacción fueron similares: el 96,9% se mostraron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento. La puntuación de satisfacción correlacionó negativamente con la dosis ($r = -0,14$), aunque no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,27$).

Relación dosis/malestar psicológico

En la Tabla 4 se observa que todos los índices del SCL-90-R muestran un incremento paralelo a las dosis de metadona prescritas. Las pruebas *post hoc* mostraron que sólo el grupo de mayor dosis mostraba diferencias significativas con los demás, con más síntomas positivos y un mayor Índice General Sintomático. Cuando se estudió el posible efecto de otras variables sobre estas diferencias se observó que sólo el sexo mostraba efecto de interacción significativo ($\lambda = 0,97$; $F_{3;448} = 2,47$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,035$), pero no la edad ($\lambda = 0,99$; $F_{3;448} = 2,21$; $p = 0,09$), el nivel de estudios ($\lambda = 0,99$; $F_{3;448} = 2,12$; $p = 0,10$), ni el tiempo de tratamiento ($\lambda = 0,99$; $F_{3;448} = 1,23$; $p = 0,30$). Las mujeres puntuaban significativamente más que los varones en los 3 índices: Índice General Sintomático ($F_{gl=1} = 15,2$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,032$), Total de Síntomas Positivos ($F_{gl=1} = 8,3$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,018$) e Intensidad Somática Media ($F_{gl=1} = 14,5$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,031$). En la Tabla 4 se observa que la relación entre dosis y malestar es lineal en los varones, pero son las mujeres que toman dosis medias (60-90 mg/día) las que presentan mayores indicadores de malestar.

Se efectuó un análisis de regresión de las puntuaciones de las escalas del SCL-90-R sobre la dosis de metadona recibida para conocer qué grupos de síntomas se asociaban a mayores dosis. En varones, fue la escala de Somatización la

Tabla 3. Puntuaciones de satisfacción con el tratamiento según la dosis de metadona prescrita, controlando el sexo y la edad.

	Dosis				$F_{gl=5}$	Sig.	η^2_p
	muy bajas	bajas	medias	altas			
	M (DT)						
Satisfacción	77,14 (12,89)	75,64 (11,65)	74,14 (13,25)	73,08 (13,05)	4,8	$p < 0,001$	0,051

Tabla 4. Índices de malestar del SCL-90-R.

	Dosis				$F_{gl=5}$	Sig.	η^2_p
	muy bajas	bajas	medias	altas			
	M (DT)						
Índice General Sintomático	0,75 (0,55)	0,785 (0,59)	0,91 (0,59)	1,10 (0,65)	5,93	$p < 0,01$	0,038
Total Síntomas Positivos	35,74 (18,1)	37,60 (20,3)	42,93 (19,5)	47,66 (19,5)	6,83	$p < 0,001$	0,043
Índice General Sintomático	1,70 (0,59)	1,72 (0,53)	1,79 (0,54)	1,93 (0,57)	2,62	$p = 0,51$	0,017
	Varones				$F_{gl=3}$	Sig.	η^2_p
Índice General Sintomático	0,71 (0,51)	0,73 (0,56)	0,79 (0,51)	1,10 (0,68)	6,13	$p < 0,001$	0,049
Total Síntomas Positivos	34,7 (17,3)	36,4 (20,1)	39,9 (18,7)	47,3 (19,2)	5,58	$p < 0,01$	0,044
Índice General Sintomático	1,68 (0,56)	1,64 (0,51)	1,68 (0,47)	1,93 (0,60)	3,28	$p < 0,05$	0,027
	Mujeres				$F_{gl=3}$	Sig.	η^2_p
Índice General Sintomático	0,90 (0,65)	1,03 (0,67)	1,35 (0,69)	1,10 (0,57)	1,65	$p = 0,18$	0,052
Total Síntomas Positivos	39,8 (20,6)	42,6 (20,9)	54,4 (18,5)	48,8 (16,2)	2,11	$p = 0,10$	0,066
Índice General Sintomático	1,80 (0,67)	2,02 (0,53)	2,17 (0,62)	1,93 (0,63)	1,48	$p = 0,23$	0,047

única que presentó capacidad predictiva positiva ($R^2=0,06$; $\beta=14,6$), mientras que en mujeres fue la escala de Ansiedad Fóbica ($R^2=0,05$; $\beta=13,6$). Cuando se efectuó el mismo procedimiento a partir de los ítems del SCL-90-R (Tabla 5), se encontraron modelos que explicaban una parte significativa de la varianza de las dosis (12% en varones, 17% en mujeres), pero ninguno de los modelos resultaba adecuado al generar un excesivo número de residuos (Durbin-Watson < 1, en ambos casos).

En la muestra B, la dosis correlacionó negativamente con todas las escalas e índices del SCL-90-R, aunque en ningún caso se alcanzó la significación estadística.

Relación dosis/rendimiento cognitivo

Sólo el 40% de la muestra presenta un rendimiento cognitivo normal (puntuación en el MoCA ≥ 26), en tanto que un 41,5% presenta un deterioro cognitivo leve (entre 21 y 25) y un 18,5% niveles más graves de afectación (≤ 20). Tomando la puntuación del MoCA como variable continua, no aparecen diferencias en el rendimiento cognitivo según el grupo de dosis recibidas ($F_{gl=3}=1,96$; $p=0,12$), ni efecto de las variables sexo ($F_{gl=1}=0,00$; $p=0,99$), edad ($F_{gl=1}=0,08$; $p=0,77$) o tiempo de tratamiento ($F_{gl=1}=0,57$; $p=0,45$). El nivel de escolarización no muestra efecto de interacción cuando se toman las puntuaciones corregidas ($F_{gl=1}=2,54$; $p=0,11$), pero sí cuando se utilizan las puntuaciones en bruto, sin corrección ($F_{gl=1}=24,99$; $p<0,001$; $\eta^2=0,055$). Sin embargo, cuando la dosis se toma como variable continua, aparece

una relación significativa y negativa entre dosis y puntuación obtenida en el MoCA ($r=-0,22$; $p<0,001$; $r^2=0,05$), que se mantiene en los mismos niveles cuando se controla el resto de variables.

Cuando se clasifica a los sujetos según el rendimiento en el MoCA (normal, deterioro leve y grave), aparecen diferencias significativas (Tabla 6). Sólo un 25,9% de quienes toman más de 90 mg/día de metadona y un 25,4% de quienes reciben 60-90 mg/día presentan un rendimiento cognitivo normal, mientras que este porcentaje es del 50,3% para quienes toman dosis muy bajas y del 40,1% para quienes reciben dosis entre 30-60 mg/día.

En la muestra B, el 32,3% de los sujetos mostró un rendimiento cognitivo normal, el 50,8% un deterioro leve y el 16,9% un deterioro grave. No se encontró correlación significativa entre la puntuación en el MoCA y la dosis de metadona administrada, y tampoco se obtuvo significación estadística entre estas variables, ni siquiera cuando se controlaron el resto de variables.

Relación dosis/consumo de sustancias no prescritas

En el momento de la evaluación, un 14,2% de los sujetos presentaban un resultado positivo para opiáceos (diferentes de la metadona), un 24,5% para cocaína, un 34,9% para cannabis y un 9,0% para benzodiazepinas no prescritas. Transcurrido al menos un mes desde el momento de la evaluación, los resultados positivos fueron un 13,8% para opiáceos, un 23,1% para cocaína, un 33,2% para cannabis y un

Tabla 5. Ítems del SCL-90-R con capacidad predictiva sobre la dosis de metadona.

Ítem	Varones	R ² x100	β
58	Sensaciones de pesadez en sus brazos o piernas	4,67	5,96
75	Sentirse nervioso cuando le dejan solo	2,99	8,54
12	Dolores en el pecho o en el corazón	1,32	5,35
24	Explosiones temperamentales que no puede controlar	1,65	-6,68
61	Sentirse incómodo cuando la gente le mira o habla de usted	1,52	5,07
	Mujeres		
82	Sentir miedo de desmayarse en público	10,54	13,12
88	No sentirse nunca cercano o compenetrado con otra persona	3,21	-9,75
33	Sentirse temeroso	2,86	6,58

Tabla 6. Porcentaje de sujetos según el tipo de rendimiento en el MoCA y según dosis de metadona.

MoCA	Dosis				χ^2	Sign.
	muy bajas	bajas	medias	altas		
	Porcentaje de sujetos					
Deterioro grave	14,6%	19,1%	16,4%	31,0%	23,8	$p<0,01$
Deterioro leve	35,1%	40,7%	58,2%	43,1%		
Rendimiento normal	50,3%	40,1%	25,4%	25,9%		

9,6% para benzodiazepinas. Considerando las dos tomas, un 81,9% de los sujetos mostraron abstinencia a la heroína (8,3% positivo en uno de los análisis y 9,8% positivo en ambos), un 71,2% mostraron abstinencia a la cocaína (10,0 positivo en un análisis, 18,8 positivo en ambos), un 60,0% mostraron abstinencia completa a cannabis (11,8% positivo en un análisis, 28,2% positivo en ambos) y un 88,2% mostraron abstinencia a benzodiazepinas no prescritas (5,0% positivo en un análisis, 6,8% positivo en ambos). Un 41,3% resultaron negativos para todas las sustancias en ambos controles.

Cuando se estudiaron los resultados según la dosis recibida, no aparecieron diferencias significativas (Tabla 7). Tampoco resultó significativa la diferencia en los positivos a opiáceos cuando sólo consideramos los grupos extremos, de dosis muy bajas y dosis altas en la primera toma ($\chi^2_1 = 3,56$; $p = 0,06$), pero sí en la segunda ($\chi^2_1 = 5,96$; $p < 0,05$; $V = 0,02$), siendo significativamente mayor entre quienes toman menos de 30 mg/día que en quienes reciben más de 90 mg/día de metadona. El número de sujetos que dio resultado negativo a opiáceos en ambas pruebas fue también superior en el grupo de altas dosis que en el de quienes tomaban menos de 30 mg/día ($\chi^2_1 = 6,00$; $p < 0,05$; $V = 0,02$), en el de quienes tomaban entre 30-60 mg/día ($\chi^2_1 = 6,00$; $p < 0,05$; $V = 0,02$) y entre quienes tomaban entre 69-90 mg/día ($\chi^2_1 = 4,14$; $p < 0,05$; $V = 0,02$). No hubo ninguna diferencia significativa en el caso del resto de drogas buscadas en orina. Tampoco hubo diferencias significativas en relación al sexo, ni al tiempo de escolarización, ni al tiempo de tratamiento en ninguna sustancia rastreada.

En la muestra B, un 27,7% tenía restos de opiáceos diferentes de la metadona en el momento de la evaluación (26,2% en la segunda prueba), un 27,7% tenía restos de cocaína (23,1% en la segunda prueba), un 50,8% de cannabis (mismo valor en la segunda) y un 15,4% de benzodiazepinas (13,8% en la segunda). Un 36,9% de la muestra obtuvo resultados negativos para todas las drogas en ambas pruebas. En ningún caso se encontró relación con la dosis de metadona recibida.

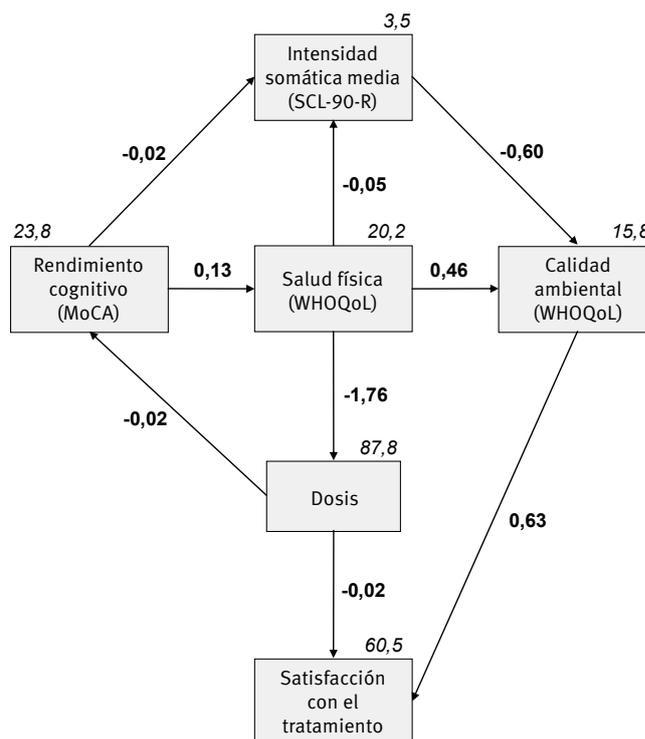


Figura 1. Modelo estructural de relación entre variables.

Modelo estructural de las relaciones entre variables

Finalmente, y a partir de las relaciones encontradas entre las diferentes variables, se hipotetizaron diversos modelos de relación estructural entre ellas. El modelo que alcanzó mejores indicadores de ajuste (ECVI= 0,11; Hoelter = 914; $p = 0,05$) fue el que se muestra en la Figura 1. Todos los indicadores mostraron un buen ajuste a los datos. ($\chi^2 = 6,3$; g.l.= 6; $p = 0,39$; CMIN/DF= 1,05; RMSEA= 0,01; NFI= 0,98; CFI= 0,99; RFI= 0,96; IFI= 0,99; TLI= 0,99).

Tabla 7. Porcentaje de controles toxicológicos positivos para cada droga según dosis de metadona prescrita.

	Dosis				χ^2_3	Sig.
	muy bajas	bajas	medias	altas		
1ª Toma	% positivos					
Opiáceos	17,00	13,60	14,90	6,90	3,70	$p = 0,30$
Cocaína	21,60	26,50	26,90	24,10	1,33	$p = 0,72$
Cannabis	32,20	39,50	31,30	34,50	2,45	$p = 0,48$
Benzodiac.	7,60	9,30	11,90	8,60	1,14	$p = 0,77$
2ª Toma						
Opiáceos	15,80	16,00	11,90	3,40	6,70	$p = 0,08$
Cocaína	21,60	24,10	22,40	25,90	0,56	$p = 0,91$
Cannabis	31,60	36,40	34,30	27,60	1,82	$p = 0,61$
Benzodiac.	6,40	11,10	11,90	12,10	3,23	$p = 0,36$

Discusión

El tratamiento sustitutivo con metadona es la estrategia terapéutica de elección en casi todos los casos en que un paciente demanda ayuda profesional por dependencia de heroína, pero existen variables individuales, farmacológicas, sociales y culturales que pueden influir en el modo en que se proporciona este tratamiento. El presente trabajo ha tenido por objeto explorar la relación entre las dosis de metadona administradas y diversas variables relacionadas. El objetivo final es encontrar evidencia científica que oriente a los médicos prescriptores en la tarea de proporcionar las dosis más adecuadas.

El presente trabajo encuentra una relación lineal entre mayor dosis de metadona prescrita y una menor calidad de vida autopercibida, lo que afecta a todas las dimensiones de la evaluación subjetiva. En especial, quienes toman dosis mayores de 60 mg/día estiman niveles de calidad de vida significativamente más bajos. El tamaño del efecto de estas diferencias fue especialmente significativo en los dominios de salud física y ambiental, así como en la calidad de vida global. Las pruebas *post hoc* mostraron que las principales diferencias en salud física y ambiental se establecieron entre quienes tomaban dosis muy bajas y quienes recibían dosis medias o altas; en el dominio psicológico, entre los grupos extremos. Cuando se controlaron el resto de variables, el tamaño del efecto de las diferencias fue moderadamente alto en lo que se refiere a la evaluación que los sujetos hacen de sus condiciones ambientales, y también en la calidad de vida considerada globalmente.

La satisfacción de los pacientes con el tratamiento que se les proporciona es otra forma de evaluación de la adecuación de los programas a sus problemas. Los porcentajes encontrados en el presente estudio apuntan a un acuerdo casi total entre las expectativas y necesidades de los pacientes y la atención que se les proporciona desde los servicios especializados participantes. Los resultados superan los obtenidos para el conjunto de la población española en tratamiento con metadona (Pérez de los Cobos *et al.*, 2004). Sin embargo, también aparece una relación negativa entre dosis administrada y grado de satisfacción. Estos datos parecen contravenir la creencia, ampliamente extendida, de que los pacientes requieren dosis más altas de las necesarias, para sentir los efectos psicoactivos de la metadona. Más adelante se integrarán estos resultados con los obtenidos en otras variables.

Se encuentra también relación lineal entre dosis de metadona y malestar psicológico, especialmente en el caso de las personas que reciben dosis altas (>90 mg/día). Los síntomas más frecuentemente asociados a las dosis son de carácter somático e inespecífico, o bien de carácter ansioso en las mujeres. No parece existir un cuadro sintomatológico asimilable a categorías diagnósticas específicas, sino a un malestar inespecífico, como ya se ha observado en estudios precedentes (De Las Cuevas *et al.*, 1991; Pedrero Pérez y

López-Durán, 2005). Cabe plantearse si este malestar puede atribuirse a efectos secundarios de la metadona, o bien al hecho de que personas con mayores niveles de malestar soliciten incrementos de dosis de metadona en un intento por mitigarlos. Si se tratara de la segunda opción, los datos del presente estudio apuntan a la ineficacia del método, por lo que es más probable que sean los efectos secundarios de la metadona los que se incrementan a medida que se incrementa la dosis. No obstante, el tamaño del efecto encontrado es bajo en casi todos los casos, lo que hace poco relevante la relación entre dosis y malestar psicológico.

Sólo un 40% de pacientes mostró un rendimiento cognitivo adecuado, según las puntuaciones de corte propuestas para el MoCA. Esta cifra es menor que la obtenida en estudios con el mismo instrumento, en programas de altas dosis, que encuentran un 62% (Copersino *et al.*, 2012). Sin embargo, esta cifra es superior a la encontrada en el mismo ámbito asistencial cuando se evaluó a sujetos que iniciaban tratamiento por adicción a diversas drogas, que fue del 29,1% (Rojo-Mota *et al.*, 2013). Lo que estos datos sugieren es que el tratamiento con metadona mejora el rendimiento que pudiera esperarse en la línea base, cuando intervienen factores como el estrés asociado a la conducta de consumo, pero el tratamiento no consigue aproximar a un buen número de pacientes a los valores poblacionales, ni siquiera al de quienes mantienen abstinencia a todos los opiáceos, incluida la metadona, tras un periodo de adicción (Darke *et al.*, 2012). Y, adicionalmente, el deterioro cognitivo leve asociado al tratamiento con metadona mantiene una relación lineal con la dosis, como así indican los resultados del presente estudio: en torno a un 40-50% de quienes reciben dosis menores de 60 mg/día presentan un rendimiento normal, el doble de quienes toman más de 60 mg. No se dispone de estudios que permitan comparar estos datos, principalmente por el hecho de que la mayor parte de los programas ha adoptado las políticas de dosis altas, desatendiendo la relación entre dosis y deterioro cognitivo, en favor de otros indicadores de resultados.

Como en todos los estudios publicados, existe un alto porcentaje de sujetos que persiste en el consumo de drogas durante el tratamiento con metadona. En el presente estudio, un 60% presentó algún resultado positivo en orina para cocaína, cannabis o heroína en el momento de la evaluación. La comparación con otros estudios es difícil: los métodos utilizados son dispares, siendo frecuente el autoinforme de consumo. Algunos estudios informan de cifras superiores al 70% de sujetos que han consumido alguna droga no prescrita el mes anterior, con un 67% habiendo usado heroína en la semana previa (Curran *et al.*, 1999). El presente estudio no puede valorar la dimensión temporal del consumo, al contar sólo con una aproximación en el momento de las evaluaciones. En todo caso, las cifras previamente encontradas suelen ser muy superiores al 60% de consumos no prescritos, (Darke *et al.*, 2012; Dobler-Mikola *et al.*, 2005).

El 18,1% de los sujetos presentó metabolitos de opiáceos diferentes de la metadona en ambas tomas. Podemos, pues, considerar que el 80% de la muestra no presenta un consumo continuado de heroína o se encuentra abstinentes a esta droga. Este porcentaje es sensiblemente inferior al encontrado en otros estudios, aunque los diferentes métodos no permiten establecer un paralelismo completo (Keen, Oliver, Rowse y Mathers, 2003; Musshoff, Trankowski, Lichtermann y Madea, 2010). Lo que sí se observa es que quienes reciben las mayores dosis presentan significativamente menos consumo de heroína que quienes recibían menos de 90 mg/día. En cuanto a la cocaína, no aparecieron diferencias en función de las dosis. Estos datos difieren de lo encontrado en otros estudios, que encuentran menor consumo de heroína y mayor de cocaína en quienes reciben dosis altas, y al contrario, en quienes reciben dosis bajas (Baumeister *et al.*, 2014).

Si todos los indicadores previos resultan más favorables cuanto menor es la dosis prescrita, el consumo de heroína apunta en la dirección contraria. La relación negativa entre dosis y riesgo de muerte por sobredosis es un hallazgo repetido en los estudios previos (Liao *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2013; Van Ameijden *et al.*, 1999), pero esta relación sólo se confirma en el caso en que exista consumo inyectado de heroína añadido a la administración terapéutica de metadona. En este caso, los efectos sobre receptores opioides de ambas sustancias resultan sumatorios, algo que no sucede cuando el consumo es inhalado o intranasal.

Los resultados invitan a realizar algunas reflexiones. En primer lugar, nada parece apoyar la prescripción de dosis altas, salvo en el caso de que persista el consumo inyectado de heroína. En los últimos años hemos asistido a una insistencia de ciertas instituciones y grupos de investigación para proporcionar dosis en torno a los 100 mg/día, con independencia de otras variables (individuales, ambientales, terapéuticas, etc.) diferentes de la mera dependencia de opiáceos. Para llegar a esta conclusión se han realizado multitud de estudios que prueban que ciertos indicadores mejoran con dosis altas: el incremento de la retención en programas, la reducción de la actividad delictiva o la disminución del consumo de otras drogas (Lingford-Hughes, Welch y Nutt, 2004). Sin embargo, muchos menos estudios han explorado variables relativas al paciente: su calidad de vida, su satisfacción con el tratamiento, su grado de reincorporación laboral o la remisión o recuperación de la conducta adictiva. Cuando se han efectuado revisiones sobre trabajos del máximo nivel, no se han encontrado suficientes estudios que exploren la perspectiva del paciente (Amato *et al.*, 2005; Fernández Miranda, 2001). Se trata de un caso excepcional en el ámbito sanitario: prescindir de la perspectiva y la valoración del paciente es algo inaceptable en cualquier otro problema de salud. La razón de este desprecio hay que buscarla en la predominancia de un modelo de enfermedad cerebral de la adicción que convierte al adicto en incapaz de tomar decisiones adecuadas o verter juicios valorables, con un cerebro

secuestrado por la droga (Leshner, 1997). Algunas veces se han levantado, denunciando que los servicios médicos han adoptado, en ocasiones, un rol de control social sobre estos pacientes, tenidos por incapaces de regular su comportamiento y las políticas sanitarias de dosis altas han favorecido la cronificación del trastorno y los tratamientos, convirtiendo al paciente en un mero recipiente del tratamiento (Harris y McElrath, 2012), agravando la estigmatización y provocando que muchas personas en tratamiento se vean obligadas a vivir en excesivo estado de sedación, impotencia, malestar físico y emocional, e incapaces de participar activamente en la vida cotidiana de su comunidad (Bourgeois, 2000; Notley, Blyth, Maskrey, Pinto y Holland, 2015).

En los últimos años, el modelo de enfermedad cerebral está siendo fuertemente contestado, evidenciando que ninguno de los objetivos que perseguía han llegado a cumplirse, incrementando la estigmatización social y obligando a la inmensa mayoría de los adictos a recibir tratamientos que sólo tendrían sentido para los pocos casos de mayor gravedad (Hall, Carter y Forlini, 2015; Hammer *et al.*, 2013). El bloqueo químico de los receptores deposita el control sobre el médico y deja de lado intervenciones que persigan la toma de control del propio sujeto sobre su conducta. Cuando la dosis no produce aletargamiento, la persistencia en el consumo o el éxito del tratamiento dependen de variables psicológicas (Senbanjo, Wolff, Marshall y Strang, 2009; Zeldman *et al.*, 2004), la satisfacción del paciente con el tratamiento recibido es el mejor predictor de resultados (Kelly *et al.*, 2011), los resultados dependen más de la provisión de servicios psicosociales como complementos del tratamiento farmacológico (Mino *et al.*, 1998), determinadas intervenciones psicoterapéuticas reducen las dosis necesarias (Preston, Umbricht y Epstein, 2000), las dosis bajas se muestran tan útiles como las altas cuando se combinan con tratamientos psicosociales (Langendam, Van Brussel, Coutinho y Van Ameijden, 2001) y los pacientes son capaces de autogestionar sus dosis por encima de las imposiciones de los programas (Harris y Rhodes, 2013). Este enfoque se corresponde con un estilo de provisión de cuidados orientado a la recuperación, y no al control médico/social (White y Mojer-Torres, 2010).

El estudio presentado tiene limitaciones, algo común a la mayor parte de los trabajos similares consultados. Es imposible atender a todas las variables implicadas en un tratamiento en medio natural. Por ejemplo, muchos pacientes, pero no todos, reciben fármacos psicoactivos como complemento para reducir problemas psicopatológicos. Los efectos de estos fármacos pueden tener relación con la calidad de vida, la satisfacción y el rendimiento cognitivo, en uno u otro sentido. No se ha controlado el consumo crónico de alcohol (aunque sí la dependencia), que puede interferir de manera importante en el rendimiento cognitivo (Chen *et al.*, 2011). Lo mismo sucede con las benzodiazepinas, que sólo han podido ser controladas cuando no han sido prescritas, pero pueden tomarse en dosis mayores a las prescritas. En general, el con-

sumo de sustancias diferentes de la metadona se ha circunscrito al momento de la evaluación y a un punto más allá del mes posterior, pero esto no nos informa de la intensidad, cronidad y variedad de patrones de consumo, si bien se han excluido aquellos pacientes con dependencia contrastada de alguna de ellas. Todos los participantes disponen de intervenciones diferentes a la médica: psicológicas, ocupacionales, integración social y laboral, cuidados de enfermería; pero no todos hacen el mismo uso de ellas, ni presentan la misma adherencia al tratamiento, no pudiéndose cuantificar el impacto de cada una de ellas o su papel en los resultados obtenidos.

En conclusión, nuestros datos apoyan el uso de dosis ajustadas a las necesidades individuales de cada paciente, mediante la negociación médico-paciente y la valoración dinámica de cada caso. Con este enfoque no se consigue la abstinencia completa, pero tampoco se obtiene en los programas de altas dosis, como se ha visto en la revisión bibliográfica, a pesar de que sea una de sus justificaciones principales y lo pretenda a partir de un bloqueo completo de los receptores opioides. No obstante, el consumo de sustancias no prescritas es menor que en otros estudios, aunque persiste en una mayoría de los pacientes. Los niveles de calidad de vida autopercibida son aceptables y, cuando menos, comparables a los obtenidos en programas de diferente orientación, si bien el hecho de permanecer en un tratamiento es una barrera para alcanzar los niveles normales en su medio habitual. La satisfacción de los usuarios es difícilmente mejorable, lo que indica una plena aceptación del modelo individualizado orientado a la recuperación. La percepción de salud física y su relación con la salud ambiental son las claves para entender la necesidad de dosis menores y la satisfacción con el tratamiento recibido. El rendimiento cognitivo es precario y se relaciona negativamente con la dosis, lo que puede llevar a importantes dificultades de integración, al repercutir en las actividades de la vida diaria. Sólo aparecen razones que hagan recomendable el uso de dosis altas en aquellos pacientes que persistan en el consumo inyectado de heroína, para disminuir la probabilidad de estos consumos, hasta que se produzca la estabilización. Futuros estudios deberán analizar más detalladamente el papel de cada una de estas variables en los procesos de recuperación y normalización de la vida de estas personas. Se requieren programas de calidad que aborden no sólo las cuestiones farmacológicas ligadas a la adicción, sino también las variables intrapersonales y las condiciones ambientales que pueden favorecer el éxito del programa y la normalización de la vida de los usuarios, o, por el contrario, el incumplimiento terapéutico y el mantenimiento de la conducta adictiva. Los programas de tratamiento con metadona deben orientarse progresivamente a la persona, valorando sus opiniones, fomentando su participación activa en el proceso y mejorando sus niveles de calidad de vida, de modo que el abordaje de su problemática sea similar al que se desarrolla frente a cualquier otro problema de salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Grupo MethaQoL: Madrid: Barreda Marina, M. A., Bartolomé Gil, C., Bosque Coro, S., Callejo Escobar, J., de Ema López, I., Dominguez Aranda, M. A., Ferrero Herreros, Y. E., Galera García, Ó., Garrido Ureña, B., Gil de Bernabe Lopez, M. J., González Galnares, I. R., Gutiérrez Cáceres, S., Heras Dolder, S., Hernández Tejada, C., López Jiménez, M. C., López Zurita, C., Martín Carmona, G., Notario Poves, P., Olmos Espinosa, R., Pacheco Otoyá, G., Pérez Carrasco, E., Pérez López, G., Puerta García, C., Rojo Mota, G., Sáez Maldonado, A., Salgado Marcos, N., San Juan Sanz, P., Sújara Plaza, M. I. Extremadura: Borralló Berjón, M. J., Boticario Villarroel, M. V., Bueno Pozo, R., Iglesias Jiménez, M. F., Mateos Ayucar, M. P.

Referencias

- Adelson, M., Wilson, H. W., Celeste, V. Y., Linzy, S., Kreek, M. J. y Peles, E. (2013). Methadone maintenance treatment experience in Macao. Prospective follow-up for initial 4.5 years. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45, 313-321. doi:10.1080/02791072.2013.825032
- Al-Tayyib, A. y Koester, S. (2011). Injection drug users' experience with and attitudes toward methadone clinics in Denver, CO. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 41, 30-36. doi:10.1016/j.jsat.2011.01.009
- Amato, L., Davoli, M., Perucci, C. A., Ferri, M., Faggiano, F. y Mattick, R. P. (2005). An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 28, 321-329. doi:10.1016/j.jsat.2005.02.007
- Banys, P., Tusel, D. J., Sees, K. L., Reilly, P. M. y Delucchi, K. L. (1994). Low (40 mg) versus high (80 mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification program. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 11, 225-232. doi:10.1016/0740-5472(94)90079-5
- Baumeister, M., Vogel, M., Dürsteler-MacFarland, K. M., Gerhard, U., Strasser, J., Walter, M., ... Petitjean, S. A. (2014). Association between methadone dose and concomitant cocaine use in methadone maintenance treatment: a register-based study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 9, 46. doi:10.1186/1747-597X-9-46
- Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., ... Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 11, S105-S120.
- Bell, J. y Zador, D. (2000). A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug Safety*, 22, 179-190. doi:10.2165/00002018-200022030-00002
- Bileviciute-Ljungar, I., Häglund, V., Carlsson, J. y von Heijne, A. (2014). Clinical and radiological findings in methadone-induced delayed leukoencephalopathy. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46, 828-830. doi:10.2340/16501977-1820

- Blaney, T. y Craig, R. J. (1999). Methadone maintenance: does dose determine differences in outcome? *Journal of Substance Abuse Treatment*, 16, 221-228. doi:10.1016/S0740-5472(98)00031-2
- Bourgeois, P. (2000). Disciplining addictions: The bio-politics of methadone and heroin in the United States. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 24, 165-195. doi:10.1023/A:1005574918294
- Bracken, B. K., Trksak, G. H., Penetar, D. M., Tartarini W. L., Maywalt, M. A., Dorsey, C. M. y Lukas, S. E. (2012). Response inhibition and psychomotor speed during methadone maintenance: impact of treatment duration, dose, and sleep deprivation. *Drug and Alcohol Dependence*, 125, 132-139. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.04.004
- Brugal, M. T., Domingo-Salvany, A., Puig, R., Barrio, G., García de Olalla, P. y de la Fuente, L. (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*, 100, 981-989. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01089.x
- Bourgeois, P. (2000). Disciplining addictions: The bio-politics of methadone and heroin in the United States. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 24, 165-195.
- Chen, I. C., Chie W. C., Hwu, H. G., Chou, S. Y., Yeh, Y. C., Yu, C. Y. y Tan, H. K. L. (2011). Alcohol use problem among patients in methadone maintenance treatment in Taiwan. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40, 142-149. doi:10.1016/j.jsat.2010.09.004
- Chertkow, H., Nasreddine, Z., Johns, E., Phillips, N. y McHenry, C. (2011). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation of alternate forms and new recommendations for education corrections. *Alzheimer's & Dementia*, 7, S157. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.423
- Chugh, S. S., Socoteanu, C., Reinier, K., Waltz, J., Jui, J. y Gunson, K. (2008). A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *American Journal of Medicine*, 121, 66-71. doi:10.1016/j.amjmed.2007.10.009
- Cohen, J. (1973). Eta-squared and partial eta-squared in fixed factor ANOVA designs. *Educational and Psychological Measurement*, 33, 107-112. doi:10.1177/001316447303300111
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2ª ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Copersino, M. L., Schretlen, D. J., Fitzmaurice, G., Lukas, S. E., Faberman, J., Sokoloff, J. y Weiss, R. D. (2012). Effects of cognitive impairment on substance abuse treatment attendance: predictive validation of a brief cognitive screening measure. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38, 246-250. doi:10.3109/00952990.2012.670866
- Curran, H. V., Bolton, J., Wanigaratne, S. y Smyth, C. (1999). Additional methadone increases craving for heroin: a double-blind, placebocontrolled study of chronic opiate users receiving methadone substitution treatment. *Addiction*, 94, 665-674. doi:10.1046/j.1360-0443.1999.9456654.x
- Darke, S., McDonald, S., Kaye, S. y Torok, M. (2012). Comparative patterns of cognitive performance amongst opioid maintenance patients, abstinent opioid users and non-opioid users. *Drug and Alcohol Dependence*, 126, 309-315. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.032
- D'Aunno, T., Folz-Murphy, N. y Lin, X. (1999). Changes in methadone treatment practices: results from a panel study, 1988-1995. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 25, 681-699. doi:10.1081/ADA-100101886
- D'Aunno, T., Pollack, H. A., Frimpong, J. A. y Wuchiett, D. (2014). Evidence-based treatment for opioid disorders: A 23-year national study of methadone dose levels. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47, 245-250. doi:10.1016/j.jsat.2014.06.001
- Deering, D., Sheridan, J., Sellman, J., Adamson, S., Pooley, S., Robertson, R. y Henderson, C. (2011). Consumer and treatment provider perspectives on reducing barriers to opioid substitution treatment and improving treatment attractiveness. *Addictive Behaviors*, 36, 636-642. doi:10.1016/j.addbeh.2011.01.004
- De Las Cuevas, C., Gonzalez de Rivera, J. L., Henry Benitez, M., Monterrey, A. L., Rodriguez-Pulido, F. y Gracia Marco, R. (1991). Análisis factorial de la versión española del SCL-90-R en la población general. *Anales de Psiquiatria*, 7, 93-96.
- De Maeyer, J., Vanderplasschen, W., Camfield, L., Vanheule, S., Sabbe, B. y Broekaert, E. (2011). A good quality of life under the influence of methadone: A qualitative study among opiate-dependent individuals. *International Journal of Nursing Studies*, 48, 1244-1257. doi:10.1016/j.ijnurstu.2011.03.009
- De Maeyer, J., Vanderplasschen, W., Lammertyn, J., van Nieuwenhuizen, C., Sabbe, B. y Broekaert, E. (2011). Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Quality of Life Research*, 20, 139-150. doi:10.1007/s11136-010-9732-3
- Derogatis, L. R. (1992). *SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual for the R (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series*. Towson: Clinical Psychometric Research.
- Dobler-Mikola, A., Hattenschwiler, J., Meili, D., Beck, T., Boni, E., Modestin, J. (2005). Patterns of heroin, cocaine, and alcohol abuse during long-term methadone maintenance treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29, 259-265. doi:10.1016/j.jsat.2005.08.002
- Eiden, C., Leglis, Y., Clarivet, B., Blayac, J. P. y Peyrière, H. (2012). Co-morbidités psychiatriques associées à des fortes posologies de méthadone (>100 mg/j): analyse rétrospective d'une cohorte de patients traités. *Thérapie*, 67, 223-230. doi:10.2515/therapie/2012025

- Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E. y Lemma, P. (2003). Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD002208. doi:10.1002/14651858.CD002208
- Fareed, A., Vayalapalli, S., Stout, S., Casarella, J., Drexler, K. y Bailey, S. P. (2010). Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review. *Journal of Addictive Diseases*, 30, 27-38. doi:10.1080/10550887.2010.531672
- Farré, M., Mas, A., Torrens, M., Moreno, V. y Camí, J. (2002). Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 283-290. doi:10.1016/S0376-8716(01)00171-5
- 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 (Barcelona)*, 116, 150-154.
- Fernández Miranda, J. J. (2004). Calidad asistencial y cronicidad en los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. *Adicciones*, 16, 109-116.
- Fernández Miranda, J. J., González García-Portilla, M. P., Sáiz Martínez, P.A., Gutiérrez Cienfuegos, E, Bobes García, J. (1999). Calidad de vida y severidad de la adicción en heroínómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones*, 11, 43-52.
- González de Rivera, J. L., Derogatis, L. R., de las Cuevas, C., Gracia Marco, R., Rodríguez-Pulido, F., Henry-Benítez, M. y Monterrey, A. L. (1989). *The Spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population*. Towson: Clinical Psychometric Research.
- Grönbladh, L. y Öhlund, L. S. (2011). Self-reported differences in side-effects for 110 heroin addicts during opioid addiction and during methadone treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 13, 5-12.
- Gruber, S. A., Tzilos, G. K., Silveri, M. M., Pollack, M., Renshaw, P. F., Kaufman, M. J. y Yurgelun-Todd, D. A. (2006). Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 14, 157-164. doi:10.1037/1064-1297.14.2.157
- Hall, W., Carter, A. y Forlini, C. (2015). The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *Lancet Psychiatry*, 2, 105-110. doi:10.1016/S2215-0366(14)00126-6
- Hammer, R., Dingel, M., Ostergren, J., Partridge, B., McCormick, J. y Koenig, B. A. (2013). Addiction: Current criticism of the brain disease paradigm. *American Journal of Bioethics Neuroscience*, 4, 27-32. doi:10.1080/21507740.2013.796328
- Habrat, B., Chmielewska, K., Baran-Furga, H., Keszycka, B. y Taracha, E. (2002). Subjective Quality of Life in opiate-dependent patients before admission after six months and one-year participation in methadone program. *Przegl Lek*, 59, 351-354.
- Harris, J. y McElrath, K. (2012). Methadone as social control: Institutionalized stigma and the prospect of recovery. *Qualitative Health Research*, 22, 810-824. doi:10.1177/1049732311432718
- Harris, M. y Rhodes, T. (2013). Methadone diversion as a protective strategy: the harm reduction potential of 'generous constraints'. *International Journal of Drug Policy*, 24, e43-e50. doi:10.1016/j.drugpo.2012.10.003
- Hartgers, C., van den Hoek, A., Krijnen, P. y Coutinho, R. A. (1992). HIV prevalence and risk behavior among injecting drug users who participate in 'Low-Threshold' methadone programs in Amsterdam. *American Journal of Public Health*, 82, 547-551. doi:10.2105/AJPH.82.4.547
- He, Q., Wang, X., Xia, Y., Mandel, J. S., Chen, A., Zhao, L., ... Ling, L. (2011). New community-based methadone maintenance treatment programs in Guangdong, China, and their impact on patient quality of life. *Substance Use & Misuse*, 46, 749-757. doi:10.3109/10826084.2010.534124
- Hooper, D., Coughlan, J. y Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*, 6, 53-60.
- Karow, A., Verthein, U., Pukrop, R., Reimer, J., Haasen, C., Krausz, M. y Schäfer, I. (2011). Quality of life profiles and changes in the course of maintenance treatment among 1,015 patients with severe opioid dependence. *Substance Use & Misuse*, 46, 705-715. doi:10.3109/10826084.2010.509854
- Katz, N. (2005). The impact of opioids on the endocrine system. *Pain Management Rounds*, 1, 1-6. doi:10.1097/AJP.0b013e3181850df6
- Keen, J., Oliver, P., Rowse, G. y Mathers, N. (2003). Does methadone maintenance treatment based on the new national guidelines work in a primary care setting? *British Journal of General Practice*, 53, 461-467.
- Kelly, S. M., O'Grady, K. E., Brown, B. S., Mitchell, S. G. y Schwartz, R. P. (2010). The role of patient satisfaction in methadone treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36, 150-154. doi:10.3109/00952991003736371
- Kelly, S. M., O'Grady, K. E., Brown, B. S., Mitchell, S. G. y Schwartz, R. P. (2011). Predictors of methadone treatment retention from a multi-site study: A survival analysis. *Drug & Alcohol Dependence*, 117, 170-175. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.01.008
- Krantz, M. J., Kutinsky, I. B., Robertson, A. D. y Mehler, P. S. (2003). Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy*, 23, 802-805. doi:10.1592/phco.23.6.802.32186
- Krantz, M. J., Martin, J., Stimmel, B., Mehta, D. y Haigney, M. C. P. (2009). QTc interval screening in methadone treatment. *Annals of Internal Medicine*, 150, 387-395. doi:10.7326/0003-4819-150-1-200903170-00104

- Langendam, M. W., Van Brussel, G. H., Coutinho, R. A. y Van Ameijden, E. J. (2001). The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *American Journal of Public Health, 91*, 774-780. doi:10.2105/AJPH.91.5.774
- Leavitt, S. B. (2003). Methadone dosing & safety in the treatment of opioid addiction. *Addiction Treatment Forum, 12*, 1-8.
- Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science, 278*, 45-47. doi:10.1126/science.278.5335.45
- Liao, D. L., Chen, P. C., Chen, C. H., Hsieh, C. J., Huang, Y. F., Shih, W. Y. y Cheng, J. J. (2013). Higher methadone doses are associated with lower mortality in patients of opioid dependence in Taiwan. *Journal of Psychiatric Research, 47*, 1530-1534. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.07.001
- Lina, C., Wu, Z. y Detels, R. (2011). Family support, quality of life and concurrent substance use among methadone maintenance therapy clients in China. *Public Health, 125*, 269-274. doi:10.1016/j.puhe.2011.01.009
- Lingford-Hughes, A. R., Welch, S. y Nutt, D. J. (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology, 18*, 293-336. doi:10.1177/0269881104048516
- Liu, E., Rou, K., McGoogan, J. M., Pang, L., Cao, X., Wang, C., ... y Wu, Z. (2013). Factors associated with mortality of HIV-positive clients receiving methadone maintenance treatment in China. *Journal of Infectious Diseases, 208*, 442-453. doi:10.1093/infdis/jit163
- Loeber, S., Kniest, A., Diehl, A., Mann, K. y Croissant, B. (2008). Neuropsychological functioning of opiate-dependent patients: A nonrandomized comparison of patients preferring either buprenorphine or methadone maintenance treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 34*, 584-593. doi:10.1080/00952990802308239
- Lucas-Carrasco, R. (2012). The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Quality of Life Research, 21*, 161-165. doi:10.1007/s11136-011-9926-3
- Maddux, J. F., Desmond, D. P. y Vogtsberger, K. N. (1995). Patient-regulated methadone dose and optional counseling in methadone maintenance. *American Journal on Addictions, 4*, 18-32. doi:10.1111/j.1521-0391.1995.tb00255.x
- Maddux, J. F., Prihoda, T. J. y Vogtsberger, K. N. (1997). The relationship of methadone dose and other variables to outcomes of methadone maintenance. *American Journal on Addictions, 6*, 246-255. doi:10.1111/j.1521-0391.1997.tb00404.x
- Maremmani, I., Pacini, M., Lubrano, S. y Lovrecic, M. (2003). When "enough" is still not "enough": effectiveness of high-dose methadone in the treatment of heroin addiction. *Heroin Addiction & Related Clinical Problems, 5*, 17-32.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J. y Davoli, M. (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 3*, CD002209. doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2
- Maxwell, S. y Shinderman, M. (1999). Optimizing response to methadone maintenance treatment: use of higher-dose methadone. *Journal of Psychoactive Drugs, 31*, 95-102. doi:10.1080/02791072.1999.10471730
- Millson, P., Challacombe, L., Villeneuve, P. J., Strike, C. J., Fischer, B., Myers, T., ... Hopkins, S. (2006). Determinants of health-related quality of life of opiate users at entry to low-threshold methadone programs. *European Addiction Research, 12*, 74-82. doi:10.1159/000090426
- Millson, P. E., Challacombe, L., Villeneuve, P. J., Fischer, B., Strike, C. J., Myers, T., ... Pearson, M. (2004). Self-perceived health among Canadian opiate users: a comparison to Canadian the general population and to other chronic disease populations. *Canadian Journal of Public Health, 95*, 99-103.
- Millson, P., Challacombe, L., Villeneuve, P. J., Strike, C. J., Fischer, B., Myers, T., ... Hopkins, S. (2007). Reduction in injection-related hiv risk after 6 months in a low-threshold methadone treatment program. *AIDS Education and Prevention, 19*, 124-136. doi:10.1521/aeap.2007.19.2.124
- Mino, A., Page, D., Dumont, P. y Broers, B. (1998). Treatment failure and methadone dose in a public methadone maintenance treatment programme in Geneva. *Drug and Alcohol Dependence, 50*, 233-239. doi:10.1016/S0376-8716(98)00035-0
- Mintzer, M. Z., Copersino, M. L. y Stitzer, M. L. (2005). Opioid abuse and cognitive performance. *Drug and Alcohol Dependence, 78*, 225-230. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.10.008
- Mintzer, M. Z. y Stitzer, M. L. (2002). Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence, 67*, 41-51. doi:10.1016/S0376-8716(02)00013-3
- Montgomery, L. T., Sanning, B., Litvak, N. y Peters, E. N. (2014). Preliminary findings on the association between clients' perceived helpfulness of substance abuse treatment and outcomes: Does race matter? *Drug and Alcohol Dependence, 139*, 152-158. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.03.026
- Musshoff, F., Trafkowski, J., Lichtermann, D. y Madea, B. (2010). Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *International Journal of Legal Medicine, 124*, 499-503. doi:10.1007/s00414-009-0361-8
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I.... Chertkow, H.

- (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nosyk, B., Guh, D. P., Sun, H., Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D. C., ... Anis, A. H. (2011). Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *118*, 259-264. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.04.003
- Nosyk, B., Marsh, D. C., Sun, H., Schechter, M. T. y Anis, A. H. (2010). Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996-2006. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *39*, 22-31. doi:10.1016/j.jsat.2010.03.008
- Notley, C., Blyth, A., Maskrey, V., Pinto, H. y Holland, R. (2015). Exploring the concepts of abstinence and recovery through the experiences of long-term opiate substitution clients. *Substance Abuse*, *36*, 232-239. doi:10.1080/08897077.2014.941085
- Pacini, M., Maremmani, A. G. I., Rovai, L., Rugani, F. y Maremmani, I. (2010). Treating heroin addicts. Blocking dosages and stimulation-stabilization of opioidergic system. *Heroin Addiction & Related Clinical Problems*, *12*, 41-48.
- Padaiga, Z., Subata, E. y Vanagas, G. (2007). Outpatient methadone maintenance treatment program. Quality of life and health of opioid-dependent persons in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*, *4*, 235-241.
- Pedrero Pérez, E. J. y López-Durán, A. (2005). Autoinformes de sintomatología depresiva en drogodependientes: nivel de coincidencia del BDI, SCL-90-R y MCMI-II. ¿Depresión o malestar inespecífico? *Adicciones*, *17*, 215-230.
- 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
- Perreault, M., Héroux, M. C., White, N. D., Lauzon, P., Mercier, C. y Rousseau, M. (2007). Treatment retention and evolution of clientele in a low threshold methadone substitution treatment program in Montreal. *Canadian Journal of Public Health*, *98*, 33-36.
- Peterson, J. A., Schwartz, R. P., Mitchell, S. G., Reisinger, H. S., Kelly, S. M., O'Grady, K. E., ... Agar, M. H. (2010). Why don't out-of-treatment individuals enter methadone treatment programmes? *International Journal of Drug Policy*, *21*, 36-42. doi:10.1016/j.drugpo.2008.07.004
- Preston, K. L., Umbricht, A. y Epstein, D. H. (2000). Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 395-404. doi:10.1001/archpsyc.57.4.395.
- Rass, O., Kleykamp, B. A., Vandrey, R. G., Bigelow, G. E., Leoutsakos, J. M., Stitzer, M. L., ... Mintzer, M. Z. (2014). Cognitive performance in methadone maintenance patients: effects of time relative to dosing and maintenance dose level. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *22*, 248-256. doi:10.1037/a0035712
- Rodríguez, M., Jiménez-Lerma, J. M., Iraurgi, I., Murua, F., Bacigalupe, L., Chavarri, M. R., & Balsategi, B. (2002). Evaluación de la satisfacción con el tratamiento en un centro ambulatorio de drogodependencias a través del Treatment Perceptions Questionnaire (TPQ). *Adicciones*, *14*, 1-8.
- Rojo-Mota, G., Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Llanero-Luque, M. y Puerta-García, C. (2013). Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. *Revista de Neurología*, *56*, 129-136.
- Roncero, C., Fuste, G., Barral, C., Rodríguez-Cintas, L., Martínez-Luna, N., Eiroa-Orosa, F. J., Casas, M., on behalf of the PROTEUS study investigators. (2011). Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, *13*, 5-16.
- Roy, A. K., McCarthy, C., Kiernan, G., McCorrigan, C., Keenan, E., Mahon, N. G. y Sweeney, B. (2012). Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction*, *107*, 1132-1139. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03767.x
- Ruggeri, M., Lasalvia, A., Dall'Agnola, R., Van Wijngaarden, B., Knudsen, H.C., Leese, M., ... y The Epsilon Study Group (2000). Development, internal consistency and reliability of the Verona Service Satisfaction Scale - European Version. *British Journal of Psychiatry*, *177*, s41-s48. doi:10.1192/bjp.177.39.s41
- Schwartz, R. P., Highfield, D. A., Jaffe, J. H., Brady, J. V., Butler, C. B., Rouse, C. O., ... Breteler, M. M. B. (2006). A randomized controlled trial of interim methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 102-109. doi:10.1001/archpsyc.63.1.102.
- Senbanjo, R., Wolff, K. I. M., Marshall, E. y Strang, J. (2009). Persistence of heroin use despite methadone treatment: Poor coping self-efficacy predicts continued heroin use. *Drug and Alcohol Review*, *28*, 608-615. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00064.x
- Servicio Andaluz de Salud (2010). *Desarrollo de Programas de Tratamiento Asertivo Comunitario en Andalucía. Documento marco. Anexo 3.1*. Granada: Área de Dirección de Organizaciones Sanitarias de la Escuela Andaluza de Salud Pública.
- Skevington, S. M., Lotfy, M. y O'Connell, K. A. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Quality of Life Research*, *13*, 299-310. doi:10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00

- Skevington, S. M., Sartorius, N., Amir, M., and THE WHO-QOL Group. (2004). Developing methods for assessing quality of life in different cultural settings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 1-8. doi:10.1007/s00127-004-0700-5
- Torrens, M., Castillo, C. y Perez-Sola, V. (1996). Retention in a low threshold methadone maintenance program. *Drug and Alcohol Dependence*, 41, 55-59. doi:10.1016/0376-8716(96)01230-6
- Torrens, M., Domingo-Salvany, A., Alonso, J., Castillo, C. y San, L. (1999). Methadone and quality of life. *Lancet*, 353, 1101. doi:10.1016/S0140-6736(05)76462-X
- Trujols, J., Portella, M. J., Iraurgi, I., Campins, M. J., Siñón, N. y Pérez de los Cobos, J. (2013). Patient-reported outcome measures: Are they patient-generated, patient-centred or patient-valued? *Journal of Mental Health*, 22, 555-562. doi:10.3109/09638237.2012.734653
- 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, s181-s204.
- Van Ameijden, E. J., Langendam, M. W. y Coutinho, R. A. (1999). Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low threshold maintenance programs. *Addictive Behaviours*, 24, 559-563. doi:10.1016/S0306-4603(98)00083-5
- Vanderplasschen, W., Naert, J., Vander Laenen, F. y De Maeyer, J. (2015). Treatment satisfaction and quality of support in outpatient substitution treatment: opiate users' experiences and perspectives. *Drugs: education, prevention, and policy*, 22, 272-280. doi:10.3109/09687637.2014.981508
- Verdejo, A., Toribio, I., Orozco, C., Puente, K. L. y Pérez-García, M. (2005). Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 283-288. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.11.006
- Villeneuve, P. J., Challacombe, L., Strike, C. J., Myers, T., Fischer, B., Shore, R., Hopkins, S. y Millson, P. E. (2006). Change in health-related quality of life of opiate users in low-threshold methadone programs. *Journal of Substance Use*, 11, 137-149. doi:10.1080/14659890500256945
- Walker, P. W., Klein, D. y Kasza, L. (2003). High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain*, 103, 321-324. doi:10.1016/S0304-3959(02)00461-X
- Wang, P. W., Wu, H. C., Yen, C. N., Yeh, Y. C., Chung, K. S., Chang, H. C. y Yen C, F. (2012). Change in quality of life and its predictors in heroin users receiving methadone maintenance treatment in Taiwan: An 18-month follow-up study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38, 213-219. doi:10.3109/00952990.2011.649222
- Webster, L. R. (2013). Methadone side effects: Constipation, respiratory depression, sedation, sleep-disordered breathing, and the endocrine system. En Cruciani, R. A. y Knotkova H., *Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy* (pp. 39-49). New York: Springer.
- White, W. y Mojer-Torres, L. (2010). *Recovery-oriented methadone maintenance*. Chicago (IL): Great Lakes Addiction Technology Transfer Center, Philadelphia Department of Behavioral Health and Mental Retardation Services and Northeast Addiction Technology Transfer Center.
- WHO (2004). *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF World Health Organization*. Recuperado de http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbref/en/
- Zeldman, A., Ryan, R. M. y Fiscella, K. (2004). Motivation, autonomy support, and entity beliefs: Their role in methadone maintenance treatment. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 23, 675-696. doi:10.1521/jscp.23.5.675.50744

Anexo I. Escala de Satisfacción utilizada

-
1. ¿Cuál es su impresión general sobre la eficacia del CAD para ayudarle a afrontar sus problemas?

 2. ¿Cuál es su impresión general sobre la capacidad para escucharle y comprender sus problemas de los profesionales del CAD?

 3. ¿Cuál es su impresión general sobre el comportamiento y el trato personal recibido por parte de los profesionales del CAD?

 4. ¿Cuál es su impresión general sobre la capacidad de los profesionales del CAD para colaborar, cuando es necesario, con su médico de familia u otros especialistas?

 5. ¿Cuál es su impresión general sobre todos los servicios que usted ha recibido en el CAD?

 6. ¿Cuál es su impresión general sobre la eficacia del centro para ayudarle a mejorar la relación con sus familiares más cercanos?

 7. ¿Cuál es su impresión general sobre la eficacia del centro para ayudar a sus familiares más cercanos a conocer y comprender mejor los problemas de usted?

 8. ¿Cuál es su impresión general sobre el conocimiento de los profesionales del CAD de sus enfermedades actuales y pasadas?

 9. ¿Cuál es su impresión general sobre la información que recibió sobre el diagnóstico y la posible evolución de su adicción?

 10. ¿Cuál es su impresión general sobre la eficacia del centro en ayudarle a mejorar sus relaciones con personas fuera de su ambiente familiar (amigos, vecinos, compañeros de trabajo)?

 11. ¿Cuál es su impresión general sobre la claridad y concreción de las instrucciones recibidas sobre lo que tenía que hacer entre consulta y consulta?

 12. ¿Cuál es su impresión general sobre la eficacia del centro para ayudarle a mejorar su capacidad de cuidarse a sí mismo (por ejemplo, la higiene personal, su alimentación, su alojamiento, etc.)?

 13. ¿Cuál es su impresión general sobre la ayuda que usted ha recibido en el caso de presentar efectos secundarios y molestos de los medicamentos?

Opciones de respuesta: 1 Malísima; 2 Generalmente insatisfactoria; 3 Ni buena ni mala; 4 Generalmente satisfactoria; 5 Excelente

Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica.

Una revisión retrospectiva de historias clínicas

Methadone for the treatment of Prescription Opioids Dependence. A retrospective chart review

PABLO BARRIO*, MOHAMED EZZELDIN**, POL BRUGUERA*, ANA PÉREZ*, SARA MANSILLA*, MARINA FÀBREGA*, ANNA LLIGOÑA*, SÍLVIA MONDÓN*, MERCÈ BALCELLS*

*Addictions Unit, Clinical Neuroscience Institute, Clinic Hospital, Barcelona, Spain; ** Clinical Pharmacology Department, Clinic Hospital, Barcelona, Spain.

Resumen

La adicción a opioides de prescripción médica (OPM) está incrementado a niveles epidémicos. Los pocos estudios que existen hasta la fecha sobre su tratamiento se basan principalmente en el uso de buprenorfina. Sin embargo, la metadona puede considerarse como otra opción. El objetivo de nuestro estudio fue revisar las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría para la desintoxicación de OPM usando metadona entre el 2010 y el 2013. El periodo de evaluación finaliza a los 3 meses desde el alta médico. Pese a ser una revisión de historia clínicas, se evaluaron las características sociodemográficas de la muestra, así como las variables relacionadas con el tratamiento y la tasa de abstinencia durante el estudio. Se incluyeron 11 pacientes, mayoritariamente mujeres (81,8%), con una mediana de edad de 50 años. La mediana de duración de la dependencia fue de 8 años. Hubo una alta prevalencia de adicción a otras sustancias así como de comorbilidades psiquiátricas. Ocho pacientes fueron seguidos durante al menos 3 meses. De estos, 7 (87,5%) estuvieron abstinentes hasta el final del periodo evaluado por el estudio. Los resultados sugieren la necesidad de estudios de mayor rigor metodológico para la correcta evaluación de la metadona como un tratamiento potencialmente eficaz para la dependencia de los OPM.

Palabras clave: Opioides de Prescripción Médica (OPM); Metadona, Desintoxicación; Hospital de día.

Abstract

Prescription opioids (PO) addiction is increasing to an epidemic level. Few studies exist regarding its treatment. Although buprenorphine has been the mainstay so far, other treatment options might be considered, such as methadone. We conducted a retrospective assessment of all patients admitted to a psychiatry ward for PO detoxification using methadone between 2010 and 2013. The assessment and description was carried out during a 3-month follow-up period after their discharge. Although this is a retrospective chart review, our exploration included sociodemographic and treatment variables in addition to the abstinence rates for the whole sample. Eleven patients were included, mostly women (81.8%), with a median age of 50 years. The median duration of dependence was 8 years. Dependence on other substances and psychiatric comorbidities were high. Eight patients were monitored during three months. Of these, 7 (87.5%) were abstinent after that period. The results suggest that methadone deserves further exploration as a potentially efficacious treatment option for PO dependence.

Keywords: Prescription opioids; Methadone; Detoxification; Day Hospital.

Recibido: Noviembre 2015; Aceptado: Enero 2016

Enviar correspondencia a:

Pablo Barrio, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. 0034630213421.
E-mail: pbarrio@clinic.ub.es.

Los opioides, con fines médicos para aliviar el dolor, tienen efectos analgésicos y depresores del sistema nervioso central y también el potencial de causar euforia. La activación de los receptores opioides mu genera efectos prototípicos de los opioides de recompensa, abstinencia y analgesia (Camí y Farré, 2003).

A pesar de no ser un fenómeno reciente (Tennant y Rawson, 1982), durante los últimos años han aumentado dramáticamente las tasas de prescripción y el abuso de los OPM. En los Estados Unidos, el número de adultos que abusa de los OPM creció de 4,9 millones en 1992 a casi 12,5 millones en el 2012, y la tasa de recetas médicas para el tratamiento de los trastornos de consumo de opioides es superada únicamente por la de alcohol (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioural Health Statistics and Quality, 2013). En Europa, el abuso emergente de los OPM es objeto de preocupación en Europa Occidental y Europa Central, con un aumento de la demanda de tratamiento por abuso de opioides (aparte de la heroína). Han descendido los fallecimientos en Europa Occidental y Europa Central vinculados a los opioides, pero la proporción de los mismos atribuibles al fentanilo y a la metadona ha aumentado (International Narcotics Control Board, 2014). Es más, el coste de la atención sanitaria en los Estados Unidos asociada a la dependencia de los opioides ha superado mil millones de dólares anuales (National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction, 1998).

Debido a que el nivel epidémico es reciente, hay pocos estudios sobre su tratamiento. Hasta la fecha, existe únicamente un ensayo clínico controlado aleatorio de gran tamaño (Potter et al., 2015), que monitorizó durante 40 meses a pacientes dependientes de OPM con una estrategia de buprenorfina-naloxona. Mientras que los resultados del seguimiento a los 18 meses fueron prometedores, los datos disponibles recientemente del seguimiento a los 40 meses (Weiss et al., 2015) sugieren que a pesar de la mejora general en comparación con la línea basal, la trayectoria de un subconjunto importante de pacientes empeora con su consumo de heroína o la inyección de opioides. Todo aquello ha motivado a los países afectados a diseñar políticas educativas y preventivas, pero con un éxito moderado. Por lo tanto, se argumenta que el desarrollo de tratamientos específicos para la dependencia de los OPM es una necesidad crítica (Brady, McCauley y Back, 2015).

Dado todo lo anterior, otras estrategias de tratamiento para la adicción a los OPM merecen consideración. Este es el caso de la metadona, una terapia consolidada sustitutiva para los trastornos por consumo de opioides. Otro estudio anterior comparativo entre buprenorfina y metadona tuvo resultados similares en ambos grupos; la metadona fue mejor en la prevención de las recaídas (Neumann et al., 2013). Otros estudios retrospectivos, no enfocados específicamente en pacientes con dependencia de los OPM, también han

sugerido la metadona como una estrategia de tratamiento adecuada (Brands, Blake, Sproule, Gourlay y Busto, 2004; Sander y Hays, 2005). En la actualidad, a pesar de su toxicidad más alta en comparación con buprenorfina o de sus interacciones más frecuentes y costosas (Roncero et al., 2015), la metadona ha obtenido mejores resultados de forma consistente en pacientes con dependencia de opioides (Mattick, Breen, Kimber y Davoli, 2014; Barnett, Rodgers y Bloch, 2001). En nuestro caso, presentamos los resultados de una revisión retrospectiva a pequeña escala de las historias clínicas de pacientes con dependencia de opioides en tratamiento de desintoxicación con metadona. Describimos algunos de los casos más ilustrativos y ofrecemos una descripción exploratoria de la muestra íntegra.

Método

Los pacientes y el entorno

Realizamos una valoración retrospectiva y la descripción de todos los pacientes admitidos entre el 2010 y el 2013 en servicio de psiquiatría para agudos de un hospital terciario para la prescripción de tratamiento de desintoxicación de opioides. Los pacientes cumplían los requisitos si reunían los criterios para la dependencia de opioides de prescripción médica según el DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000), tenían al menos 18 años, tenían una residencia estable, carecían de discapacidad física o psiquiátrica severa, y estaban en tratamiento de desintoxicación con metadona. El Comité de Ética correspondiente aprobó este estudio.

Medidas

Se realizó una exploración estadística descriptiva para la muestra íntegra. Como línea basal, se recogieron las variables sociodemográficas y las comorbilidades psiquiátricas de las historias clínicas de los pacientes. Se fijó un periodo de seguimiento de 3 meses. También se recopilaron variables relacionadas con la dependencia de los OPM y el tratamiento con metadona. Se dio un enfoque especial a la abstinencia durante el periodo de estudio, definido como el no consumo de cualquier opioide al margen de la metadona con prescripción médica. Se usó una prueba de orina de detección de sustancias y los autoinformes de los pacientes para comprobar dicha información.

Procedimiento del estudio

Todos los pacientes siguieron el mismo procedimiento. En el momento de su admisión, se sometieron a analíticas de sangre y de orina y a una evaluación psiquiátrica inicial. Una vez completada esta valoración, y según los autoinformes de los pacientes sobre su dosis prescrita de opioides, se calculó la dosis diaria equivalente de morfina. Entonces se usó un ratio de conversión de metadona para fijar la dosis adecuada de metadona, como muestra la Tabla 1 (Ripamonti et al., 1998). No obstante, dada su larga vida media (hasta

Tabla 1. *Ratio de conversión de metadona, según dosis de morfina.*

DEDM oral (mg/día)	Ratio de conversión de metadona
0 a 99	4:1
100 a 299	8:1
300 a 499	12:1
500 a 999	16:1
>1000	20:1

Nota. DEDM: Dosis Equivalente Diaria de Morfina

7 días) y amplia farmacodinámica inter-individual (Ferrari, Coccia, Bertolini y Sternieri, 2004), es ampliamente conocido que la metadona implica un riesgo elevado de sobredosis o acumulación durante el periodo inicial de ajuste hasta obtener el efecto deseado (durante la aproximación a niveles de estabilidad). Por lo tanto, se recomienda, una vez establecida la conversión a metadona, reducir la dosis inicial a la mitad y repartir un tercio de esta cada 8 horas sin sobrepasar los 30 mg el primer día (Mancini, Lossignol y Body, 2000). No obstante, son la decisión y la experiencia del profesional que prescribe lo que guía y predomina en la selección de la dosis inicial de metadona.

Se aplicó el enfoque “stop-start” (Mercadante et al., 2001; Mercadante, Ferrera, Villari y Casuccio, 2005) mediante el cual se suprimieron los OPM el primer día de la admisión y se comenzó con la metadona, según la regla descrita arriba. Después de varias semanas de tratamiento en régimen de ingreso, el proceso continuó en el hospital de día psiquiátrico, mayoritariamente mediante cuidados post-adicción, donde los pacientes estuvieron monitorizados durante el resto de su tratamiento.

En ambos entornos -hospitalización total y hospitalización parcial- los pacientes recibieron terapia diaria a nivel individual y terapia grupal centrada en el cliente dos veces por semana. Una vez en el hospital de día, los pacientes recibían metadona en una única dosis por la mañana. Se hicieron cribados toxicológicos en orina de manera aleatoria para comprobar los autoinformes de los pacientes.

Análisis estadístico

Dado el tamaño reducido de la muestra, se usaron medidas robustas de variabilidad. Por lo tanto, usamos la mediana y el rango intercuartílico para describirlas. Las variables dicotómicas se presentan con sus porcentajes respectivos. Por su naturaleza como estudio principalmente descriptivo de una muestra pequeña, no se realizaron análisis de ajuste.

Resultados

Primero, presentamos las estadísticas como resumen de todos los casos. Después, describimos los casos más representativos.

Tabla 2. *Variables socioeconómicas y de tratamiento.*

Características de la muestra	
Sexo: mujeres n (%)	9 (81,8%)
Edad: media (RIC)	50 (18)
Duración de ingreso hospitalario en días: media (RIC)	16 (6)
Duración de la dependencia de OPM en años: media (RIC)	8,3 (10,9)
Duración del seguimiento en días: media (RIC)	258 (446)
Dosis esperada de metadona en mg: media	30
Dosis máxima de metadona en mg: media (RIC)	22,5 (15)
Dosis de metadona en el momento del alta hospitalaria en mg: media (RIC)	10 (15)
Duración de tratamiento con metadona en días: media (RIC)	77 (68,5)
Pacientes que toman otros medicamentos psicotrópicos en el momento del ingreso: n (%)	8 (73%)
Pacientes sin uso previo de OPM: n (%)	1 (9%)
Pacientes con dependencia de otras sustancias: n (%)	6 (54,5%)
Benzodiazepinas	3 (27,3%)
Alcohol y benzodiazepinas	2 (18,2%)
Alcohol, benzodiazepinas y heroína	1 (9,1%)
Pacientes fuera del seguimiento: n (%)	2 (18,2%)
Pacientes con recaída durante la desintoxicación: n (%)	1 (9,1%)
OPM: n (%)	
codeína	3 (27,3%)
fentanilo	6 (54,5%)
oxicodona	1 (9,1%)
meperidina	1 (9,1%)
Comorbilidad psiquiátrica: n (%)	5 (35,5%)
Trastorno de estado de ánimo	4 (36,4%)
Trastorno de ansiedad	1 (9,1%)

Nota. RIC: rango intercuartílico

Estadísticas globales

Tabla 2 muestra las variables sociodemográficas y de tratamiento para la muestra íntegra.

Once pacientes identificados cumplían los criterios de inclusión. De estos, ocho fueron monitorizados durante un mínimo de 3 meses en el hospital de día. Todos consumían OPM por diagnósticos relacionados con el dolor, menos un paciente, que empezó a tomar codeína por una tos. La mayor parte de la muestra estaba integrada por mujeres, con una edad mediana de 50 años. La duración de la dependencia era relativamente larga, con una media de 8 años. De todos los pacientes que participaron en el estudio, sólo uno recayó. Los dos pacientes que quedaron fuera del seguimiento mantenían la abstinencia la última vez que se les valoró. Hemos de subrayar que más de la mitad de los pacientes tomaba fármacos psicotrópicos en el momento de su admisión, más de la mitad tenían dependencia de otras sustancias, y casi la mitad tenía comorbilidades psiquiátricas diagnosticadas en el momento de realizar el estudio.

Las dosis de metadona eran relativamente bajas, incluso por debajo de los niveles esperados según la conversión de dosis. De nuevo, esto resalta la necesidad de un ajuste lento y cuidadoso en el uso de metadona, y aunque se pueden

consultar algoritmos indicativos, en última instancia la experiencia clínica guía la determinación de la dosis adecuada. No se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento con metadona durante el periodo del estudio.

Caso 1

Debido a su adicción a OPM, se admite a una mujer de 55 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de fibromialgia y hernia discal cervical, motivos de su tratamiento con analgésicos usando oxicodona por vía oral durante 14 años. A lo largo de este periodo, la paciente desarrolló dependencia, con incrementos en sus dosis hasta alcanzar los 60 mg diarios. Comenzó a tomar metadona 20 mg por día en un inicio, y de forma gradual se redujo la dosis durante su hospitalización hasta llegar a 9 mg por día cuando fue dada de alta. También tomaba paracetamol y amitriptilina. Se redujo la dosis de forma gradual a lo largo de su estancia de 10 semanas en el hospital de día. Al final, la paciente dejó de tomar metadona, y no ha mostrado señales desde la abstinencia.

Caso 2

Debido a su adicción a OPM, se admite a una mujer de 52 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de fibromialgia, por la cual estaba en tratamiento con analgésicos usando tramadol y fentanilo durante 3 años. Durante este periodo, se le incrementó la dosis hasta que sus dosis habituales diarias eran de 300 mg de tramadol y de 25 µg de fentanilo. La paciente también tenía dependencia de las benzodiazepinas durante aproximadamente 15 años, además de un síndrome depresivo. Comenzó a tomar 20 mg diarios de metadona, de manera gradual reduciendo la dosis durante su hospitalización hasta llegar a 5 mg diarios cuando fue dada de alta. Se suprimió, finalmente, su uso de metadona durante su seguimiento durante 8 semanas en tratamiento ambulatorio, y no mostró síndrome de abstinencia ni efectos adversos.

Caso 3

Debido a su dependencia de fentanilo por vía transmucosa, se admite a un hombre de 45 años a la planta de psiquiatría. El paciente tenía un historial clínico de dolor rectal crónico debido a 3 años de radioterapia, el mismo periodo durante el cual tomaba fentanilo para controlar su dolor. La dosis habitual de fentanilo por vía transmucosa era de aproximadamente 600 µg por día. Al inicio del ingreso se administró metadona hasta 90 mg al día. El paciente no mostró síndrome de abstinencia ni efectos adversos. También tomaba duloxetina, pregabalina y carbamazepina como parte de su tratamiento farmacológico rutinario. Durante 2 semanas, la metadona fue ajustada hasta una dosis de 70 mg por día. Entonces fue dado de alta para continuar el tratamiento en un hospital de día, donde durante 12 semanas la metadona se ajustó hasta ser suprimida. No mostró síndrome de abstinencia.

Caso 4

Debido a su adicción a codeína, se admite a una mujer de 61 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de artropatía crónica, por la cual estaba en tratamiento con analgésicos usando codeína por vía oral durante 16 años. La dosis había aumentado hasta el uso actual de 900 mg por día de codeína. La paciente también tenía una adicción longeva a benzodiazepinas y al alcohol. Comenzó a tomar 25 mg diarios de metadona, de manera gradual reduciendo la dosis durante su hospitalización de dos semanas, hasta llegar a 15 mg diarios cuando fue dada de alta. Se redujo la dosis de metadona de forma gradual a lo largo de su estancia de 4 semanas en el hospital de día. La paciente, no obstante, se mudó a otra ciudad antes de llegar a suprimir la metadona por completo.

Discusión

En general, y a pesar de ser una revisión retrospectiva pequeña con un seguimiento corto, los resultados obtenidos del estudio son prometedores. La retención de los pacientes durante el tratamiento con metadona fue relativamente alta, un hecho que se ha observado en estudios previos con pacientes con dependencia de OPM (Banta-Green, Maynard, Koepsell, Wells y Donovan, 2009). Entre los pacientes valorados durante al menos 3 meses, solo uno recayó. Hemos de mencionar que el paciente en cuestión tenía una historia previa de dependencia a la heroína, hecho que se ha mostrado asociado con resultados peores (Potter et al., 2015).

De manera interesante, las comorbilidades psiquiátricas y las adicciones previas eran frecuentes en nuestra muestra. Este hecho, y dada la tasa creciente de adicción a los OPM, implica la vital importancia de realizar una valoración adecuada antes de comenzar con los OPM, requiriendo un seguimiento y supervisión cercanos durante el tratamiento.

Aunque no es posible extraer conclusiones firmes debido a las limitaciones de este estudio, dos elementos merecen atención. Primero, el uso de metadona como fármaco empleado durante el proceso de desintoxicación. La extensa literatura existente apoya su uso para la dependencia de los opioides ilegales (Marsch, 1998; Joseph, Stancliff y Langrod, 2000), justificando y apostando por su aplicación en el campo de los OPM. En nuestro estudio las dosis de metadona fueron relativamente bajas, los eventos adversos asociados a los PO a los tres meses fueron inexistentes, y las tasas de abstinencia eran altas. Segundo, ambos entornos hospitalario y de hospitalización parcial fueron los lugares principales donde se impartieron los tratamientos, permitiendo un seguimiento cercano y diario de los pacientes durante los procesos de desintoxicación y de deshabitación. Este hecho podría haber facilitado los resultados positivos del estudio en combinación con el uso de la metadona.

La muestra era un grupo de pacientes hospitalizados, posteriormente derivados a un hospital de día, y este hecho

puede contribuir a que fuese un grupo relativamente seleccionado de entre todos los pacientes adictos a los OPM: los que tenían mayor severidad de dependencia. Queda por explorar si la buprenorfina podría haber sido igualmente efectiva en una muestra de estas características.

El tratamiento de estos pacientes tenía como objetivo conseguir la abstinencia bajo supervisión médica. Esto conlleva la reducción gradual de las dosis de metadona hasta su supresión completa. Un enfoque complementario hubiera sido el programa de mantenimiento. En este sentido la literatura en relación a la heroína sugiere que un programa de mantenimiento pudiera ser más adecuado. No obstante en caso de pacientes con adicción a los OPM sin antecedentes de dependencia a heroína la reducción gradual bajo supervisión médica hasta lograr la abstinencia puede ser una opción adecuada como sugieren los datos obtenidos en nuestro estudio.

Por último vemos que la media de duración de la adicción de los pacientes de la muestra es larga. Posiblemente es la propia naturaleza de la adicción (iatrogénica), que incide en la dificultad para iniciar el tratamiento. En este sentido la indicación a largo plazo de opioides debería ser un aviso para los médicos para que se esfuercen en detectar indicios tempranos del desarrollo de una dependencia y así poder implementar los pasos necesarios para hacerle frente.

Limitaciones

Han de considerarse varias limitaciones al interpretar los resultados de este estudio. Primero, las revisiones retrospectivas han mostrado niveles de calidad pobres, al carecer de grupo de control, tener un tamaño de muestra reducido y la ausencia de un procesamiento analítico. Además, hay que resaltar la brevedad del periodo de seguimiento. Otra limitación relevante es la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio. Por todo ello, este estudio no permite el hallazgo de conclusiones firmes.

Conclusiones

En definitiva, aunque la prescripción de metadona conlleva algunas complejidades que pueden limitar su utilidad (Merrill et al., 2005), y a pesar de las limitaciones metodológicas importantes de este estudio, creemos que la metadona ha de continuar como una opción de tratamiento para los pacientes con dependencia de los OPM. Se requiere de estudios aleatorios, comparativos y de mayor tamaño.

Conflicto de intereses

Lundbeck S.A. ha pagado honoraria a Pablo Barrio. Los demás autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses. Los autores asumen la autoría del contenido y la redacción de este documento. Los autores declaran la inexistencia de asuntos de naturaleza financiera.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Banta-Green, C. J., Maynard, C., Koepsell, T. D., Wells, E. A., y Donovan, D. M. (2009). Retention in methadone maintenance drug treatment for prescription-type opioid primary users compared to heroin users. *Addiction, 104*, 775–783. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02538.x
- Barnett, P. G., Rodgers, J. H., y Bloch, D. A. (2001). A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction, 96*, 683-690. doi:10.1080/09652140020039053.
- Brady, K. T., McCauley, J. L., y Back, S. E. (2015). Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *The American Journal of Psychiatry, appiajp201515020262*. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020262.
- Brands, B., Blake, J., Sproule, B., Gourlay, D., y Busto, U. (2004). Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence, 73*, 199–207.
- Camí, J., y Farré, M. (2003). Drug addiction. *The New England Journal of Medicine, 349*, 975–986. doi:10.1056/NEJMra023160
- Ferrari, A., Coccia, C. P. R., Bertolini, A., y Sternieri, E. (2004). Methadone–metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society, 50*, 551–559. doi:10.1016/j.phrs.2004.05.002
- International Narcotics Control Board 2014. *Report of the International Narcotics Control Board for 2013*. Disponible en: www.incb.org
- Joseph, H., Stancliff, S., y Langrod J. (2000). Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine, 67*, 347-364.
- Mancini, I., Lossignol, D. A., y Body, J. J. (2000). Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Current Opinion in Oncology, 12*, 308–313.
- Marsch, L. A. (1998). The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction, 93*, 515-532.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., y Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4.
- Merrill, J. O., Jackson, T. R., Schulman, B. A., Saxon, A. J., Awan, A., Kapitan, S.,... Donovan, D. (2005). Methadone medical maintenance in primary care. An implementation evaluation. *Journal of General Internal Medicine, 20*, 344–349. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.04028.x

- National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction (1998). Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA*, 280, 1936-1943.
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Jaanimägi, U., Giambro-ne, A. K., Homish, G. G., Lozano, J. R., y Azadfard, M. (2013). A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coe-xistent opioid addiction. *Journal of Addictive Diseases*, 32, 68-78. doi:10.1080/10550887.2012.759872.
- Potter, J. S., Dreifuss, J. A., Marino, E. N., Provost, S. E., Dodd, D. R., Rice, L. S.,... Weiss, R. D. (2015). The mul-ti-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 48, 62-69. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.009
- Roncero, C., Domínguez-Hernández, R., Díaz, T., Fernán-dez, J. M., Forcada, R., Martínez, J. M.,... Oyagüez, I. (2015). Manejo de pacientes dependientes de opiáceos: comparación del coste asociado al uso de buprenorfi-na/naloxona o metadona, y sus interacciones con trata-mientos concomitantes para comorbilidades infecciosas o psiquiátricas. *Adicciones*, 27, 179-189.
- Ripamonti, C., Groff, L., Brunelli, C., Polastri, D., Stavra-kis, A., y De Conno, F. (1998). Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *Journal of Clinical Oncology: Offi-cial Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16, 3216-3221.
- Sander, S. C. E., y Hays, L. R. (2005). Prescription opioid dependence and treatment with methadone in preg-nancy. *Journal of Opioid Management*, 1, 91-97.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administra-tion, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Treatment Episode Data Set (TEDS): 2001-2011. State Admissions to Substance Abuse Treatment Services. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Ser-vices Administration, 2013.
- Tennant, F. S., y Rawson, R. A. (1982). Outpatient treat-ment of prescription opioid dependence: comparison of two methods. *Archives of Internal Medicine*, 142, 1845-1847.
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., Provost, S. E., Fitzmaurice, G. M., McDermott, K. A.,... Carroll, K. M. (2015). Long-term outcomes from the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Pres-cription Opioid Addiction Treatment Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 150, 112-119. doi:10.1016/j.drugalc-dep.2015.02.030

Deterioro cognitivo secundario a trastorno por uso de benzodiacepinas y su reversibilidad: a propósito de un caso

Cognitive impairment induced by benzodiazepine use disorder and its reversibility: a case report

ADRIANA FORTEA*, GIOVANNI ORIOLO*, RAQUEL SÁNCHEZ-VALLE**, MAGDA CASTELLVÍ**, MERCEDES BALCELLS***

*Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínic. Barcelona. España; **Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona. España; ***Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Sr. Director,
El consumo de benzodiacepinas (BZDs) es un problema generalizado en nuestro país. Los ansiolíticos e hipnóticos, empleados para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, se encuentran entre los fármacos más prescritos de los últimos años (Hollingsworth y Siskind, 2010). Durante el período 2003-2010 se ha registrado en España un incremento del 34,5% en el consumo de dichos fármacos, superior a otros países de la Unión Europea (Vicente et al., 2013). Posiblemente, la baja tolerancia al malestar y el ritmo de vida de la sociedad actual han convertido a las BZDs en uno de los principales fármacos demandados en consultorios de Atención Primaria y Psiquiatría.

Sin embargo, estos medicamentos no son la panacea. La eficacia a largo plazo es cuestionable y en cualquier caso el balance riesgo-beneficio es pobre (Baldwin, Woods, Lawson y Taylor, 2011), motivo por el cual las guías clínicas internacionales desaconsejan su uso prolongado (NICE, 2011). Además de los conocidos riesgos de tolerancia, abuso y dependencia, hemos querido poner especial atención en sus efectos sobre la cognición. Los efectos a largo plazo sobre la memoria continúan siendo un tema a debate, aunque son muchos los estudios que han observado un mayor riesgo de demencia y/o deterioro cognitivo (DC) en usuarios crónicos de BZDs (Billioti de Gage et al., 2012). Pero, ¿son estas alteraciones reversibles? La evidencia apunta que, en el caso de mejoría, ésta es únicamente parcial (Barber, Greenwood, Jackson y Crowe, 2004).

Presentamos el caso de una mujer de 48 años con historia de abuso de BZDs que ingresó a cargo de la Unidad de Conductas Adictivas en el Hospital Clínic de Barcelona para desintoxicación. Inició consumo de BZDs a los 44 años a raíz del diagnóstico de Trastorno Adaptativo. En el momento del ingreso refería tomar 8-10mg de clonazepam y 10-15mg de diazepam a diario, junto con 20mg de paroxetina, manifestando ansiedad somática moderada fluctuante, irritabilidad y olvidos frecuentes. Entre sus antecedentes destacaba únicamente hábito tabáquico. Una resonancia magnética cerebral realizada dos años atrás por cefalea informaba de leve atrofia cortical de predominio frontal. Durante el ingreso se realizó pauta de desintoxicación con clonazepam titulado hasta 8mg/día con reducción progresiva hasta su suspensión y pregabalina 75mg/día como adyuvante, pudiendo ser considerada como opción farmacológica en el tratamiento de desintoxicación (Oulis y Konstantakopoulos, 2012). También se intercambió paroxetina por escitalopram 15mg/día. Se objetivó clínica sugestiva de DC por lo que se contactó con el servicio de Neurología que indicó tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) para descartar alteraciones metabólicas centrales sin encontrarse hallazgos patológicos. El resto de pruebas complementarias (incluyendo analítica sanguínea con perfil tiroideo, serologías víricas, vitamina B12 y ácido fólico) fueron normales. Al alta fue derivada a la Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos donde se llevó a cabo una valoración neu-

Recibido: Febrero 2016; Aceptado: Marzo 2016.

Enviar correspondencia a:

Adriana Fortea, Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínic. Calle Villarroel 170. 08036 Barcelona. España.
E-mail: fortea@clinic.ub.es

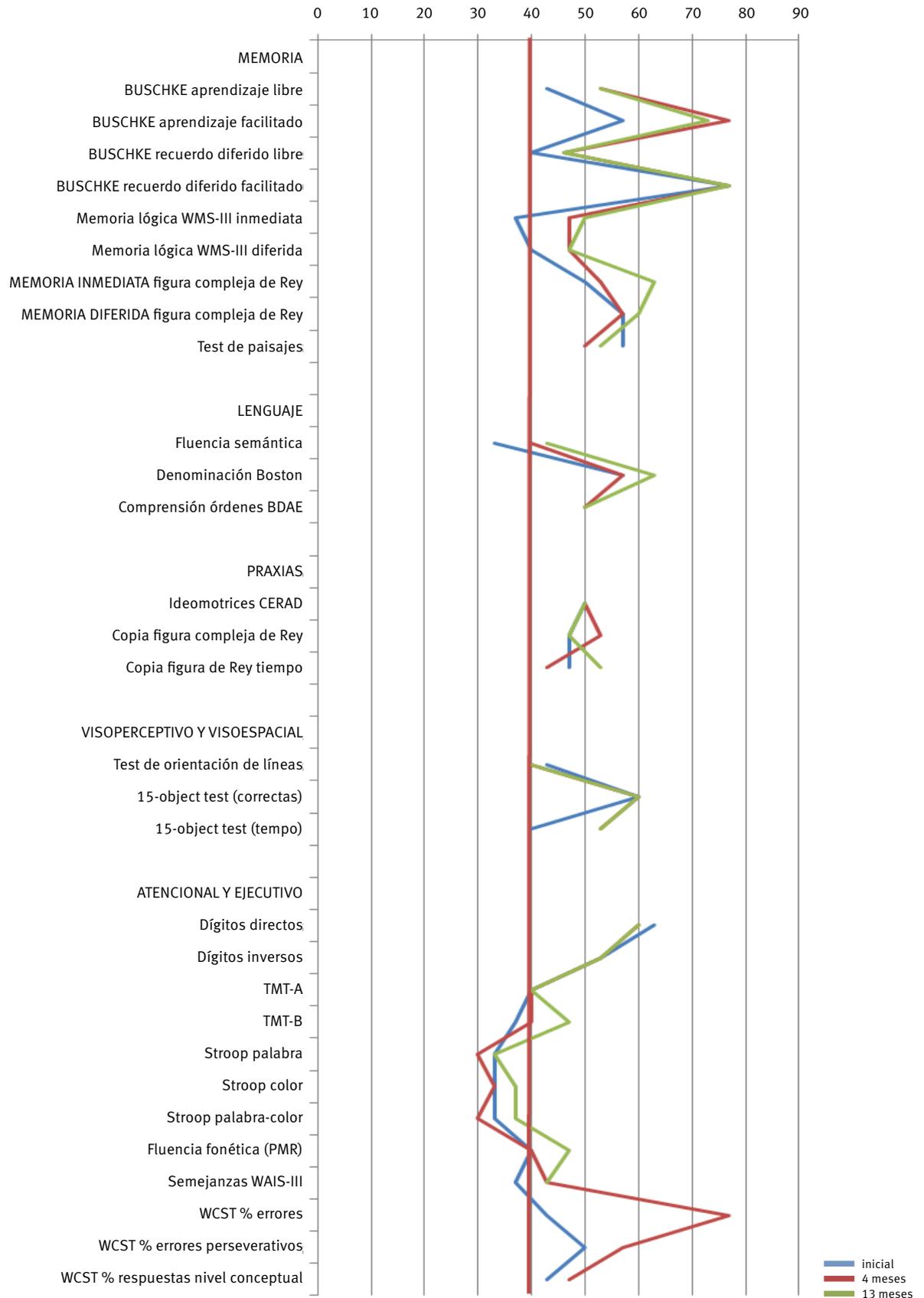


Figura 1. Exploración neuropsicológica comparativa inicial 4 y 13 meses tras la abstinencia. Se aprecia mejoría en diversas áreas cognitivas evaluadas.

ropsicológica que mostró afectación de procesos ejecutivos y leve enlentecimiento del procesamiento de la información; un perfil de rendimiento compatible con disfunción de áreas prefrontales dorsolaterales. En el seguimiento la paciente mantuvo tratamiento con escitalopram a dosis de 15mg/día y pregabalina 50mg/día. Nuevas valoraciones fueron realizadas 4 y 13 meses después, manteniendo abstinencia a BZDs (evidenciado mediante controles semanales de orina). Se observó mejoría significativa de procesos atencionales, ejecutivos y en la memoria lógico-verbal (Figura 1), mejoría percibida también de forma subjetiva por la paciente y familiares, reportando incremento en su funcionalidad y calidad de vida.

La mejoría en las pruebas neuropsicológicas en nuestra paciente hasta un año después de la retirada BZDs así como la normalidad de las pruebas complementarias realizadas nos sugiere una relación causa-efecto. Una retirada precoz de tratamientos crónicos con BZDs, especialmente en pacientes de alto riesgo o en aquellos que presenten signos incipientes de DC, puede ayudar a mejorar de forma significativa la calidad de vida y la funcionalidad de estas personas en múltiples ámbitos, incluidas actividades esenciales como el rendimiento laboral o la conducción de vehículos (Álvarez, González-Luque y Seguí-Gómez, 2015), así como a evitar déficits irreversibles. Autores como Lader (Lader, 2012) han hecho un llamamiento para reducir los riesgos relacionados con las BZDs, remarcando la importancia de ceñirse a las indicaciones de las guías de práctica clínica limitando así su empleo a 2-4 semanas para la ansiedad y 1-2 para el insomnio, informando a los usuarios correctamente, empleando otros fármacos de primera línea como los ISRS o la pregabalina (Hadley, Mandel y Schweizer, 2012) y, en casos más graves, optando por una política de reducción de daños como la empleada en adicciones por otro tipo de tóxicos. Más allá, consideramos que juega un papel muy importante la concienciación de personal sanitario tanto específico de Salud Mental como a nivel de Primaria, quienes deberían optar por un adecuado manejo y seguridad a largo plazo frente a un alivio inmediato de los síntomas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Álvarez, F. J., González-Luque, J. C. y Seguí-Gómez, M. (2015). Drogas, Trastorno por Uso de Sustancias y Conducción: La intervención de los profesionales que trabajan en adicciones. *Adicciones*, 27, 161-167.
- Baldwin, D., Woods, R., Lawson, R. y Taylor, D. (2011). Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder; systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 342, d1199. doi:10.1136/bmj.d1199.
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M. y Crowe, S. F. (2004). Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 437-454.
- Billioti de Gage, S., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues J. F., Pérès, K.,... Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal*, 345, e6231. doi:10.1136/bmj.e6231
- Hadley, S. J., Mandel, F. S. y Schweizer, E. (2012). Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 461-470. doi:10.1177/0269881111405360.
- Hollingworth, S. A. y Siskind, D. J. (2010). Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19, 280-288. doi:10.1002/pds.1899.
- Lader, M. (2012). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 295-301. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x
- NICE. (2011). Anxiety. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. *Clinical Guideline 113*.
- Oulis, P. y Konstantakopoulos, G. (2012). Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21, 1019-1029. doi:10.1517/13543784.2012.685651.
- Vicente, M. P., Sánchez, V., Macías, D., de la Fuente, C., González, D., Montero, D. y Catalá, F. (2013). Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos en España durante el período 2000-2011. *Revista Española de Salud Pública*, 87, 247-255.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

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

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS ENVIADOS A LA REVISTA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. 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 CANTITATIVA.** 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 273 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 175 mg de paliperidona. 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 410 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 263 mg de paliperidona. 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada contiene 546 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 350 mg de paliperidona. 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precurada 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. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco a blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** TREVICTA, suspensión inyectable, 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. Posología y forma de administración.** **Posología.** 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 TREVICTA. TREVICTA debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona inyectable mensual (= 2 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 que se indica en la tabla siguiente:

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

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

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

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

Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada que se debe adaptar siempre al paciente individual, teniendo en cuenta variables como los motivos del cambio, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psiquiátricos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.	Tiempo transcurrido desde la última dosis de TREVICTA			
	de la semana 12 a 18, incluido	de la semana 19 a 24, incluido	desde la semana 25 y en adelante	Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada
Última dosis de TREVICTA (semana 0)	Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada			
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg	12 mg

* Todos los días de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada deben administrarse a la misma hora del día. **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.

Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es de	Dosis omitidas	
	Medida	
> 3 meses y medio o 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 día de los de)	A continuación se administrará TREVICTA (en el día de los de)
	Día 1	1 mes después del día 8
175 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	525 mg

* Ver también la Información reservada para médicos y profesionales sanitarios donde se describe la selección de la jeringa para inyección en el día de los de.

Poblaciones especiales. **Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años. En general, la dosis de TREVICTA recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver debajo en Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia renal.** TREVICTA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal leve (adornamiento de creatinina ≥ 50 a < 80 $\mu\text{mol/L}$), 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 (adornamiento de creatinina < 50 $\mu\text{mol/L}$). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con paliperidona oral no se ha realizado el ajuste de 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 lento 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 no se utilizarán los agujeros que se facilitan en el envase de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ni otros agujeros convenientemente disponibles (ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precurada para descartar la presencia de cuerpos extraños o decoloración antes

de la administración. Es importante agitar energicamente la jeringa con la punta hacia arriba y la muñeca relajada durante al menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. TREVICTA debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación. Si transcurran 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 o profesionales sanitarios). **Administración en el deltoides.** El punto específico de la aguja para administración de TREVICTA en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. • En pacientes de peso ≥ 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1/2 (0,72 mm x 38 mm). • En pacientes de peso < 90 kg, se debe utilizar la aguja de pared fina de 22 G 1/2 (0,72 mm x 25,4 mm). Se debe administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el glúteo.** Para la administración de TREVICTA en el músculo glúteo, se utilizará la aguja de pared fina de 22 G 1/2 (0,72 mm x 38 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 precurada durante al menos 15 segundos en los 5 minutos que preceden a la administración para asegurar una suspensión homogénea (ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe reinyectar y no se debe administrar otra dosis dada la dificultad de calcular la proporción de la dosis que se administró realmente. Se vigilará estrechamente al paciente y se controlará dinámicamente de forma apropiada hasta la siguiente inyección trimestral programada de TREVICTA. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, o respuesta a o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda.** No se debe utilizar TREVICTA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que se espera que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos de Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM) con paliperidona, que se caracterizan por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y elevación de la creatinofosfoquinasa sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioglobinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. Si un paciente presenta signos o síntomas iniciales de SNM, se suspenderá la administración. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **Disinesia tardía.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la aparición de disinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de disinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluido la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA. **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 dinámicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deben someter a vigilancia estrecha durante los primeros meses de tratamiento y se considerará la suspensión de TREVICTA ante el primer signo de leucopenia clínicamente relevante que interrumpan otros factores causales. A los pacientes con neutropenia dinámicamente 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 respondiendo oral o paliperidona oral (ver sección 4.8). **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se han notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso como diabético y ketoacidosis con el uso de paliperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica antipsicótica habitual. En los pacientes tratados con TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemia (como poliipsia, poliuria, polifagia y ostes) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empoweramiento del control de la glucosa. **Aumento de peso.** Se han notificado casos de aumento significativo 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 humana. 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 -adérgica. 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 riesgo 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 (adornamiento de creatinina ≥ 50 a < 80 $\mu\text{mol/L}$), 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 (adornamiento de creatinina < 50 $\mu\text{mol/L}$) (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (dosis 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 respondiendo que se describe o continuación se considera aplicable también a paliperidona. **Mortalidad global.** En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como respondiendo, atipizapil y dazepil se ha observado que tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratados con respondiendo, la mortalidad fue del 4% en comparación con el 3,1% de los pacientes que recibieron placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que los pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como respondiendo, atipizapil y dazepil 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 Neuroleptico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embolamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales. **Piríndol.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos paliperidona) con efectos de bloqueo α_1 -adérgico inducen piríndol. Se indicó al paciente que solicite asistencia médica urgente si el piríndol 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 reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescriba TREVICTA a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo añadido de TEV, se identificarán todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con TREVICTA, y se adoptarán medidas preventivas. **Efecto antiemético.** En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antiemético. Si se produce este efecto en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales. **Administración.** Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de TREVICTA en un vaso sanguíneo. **Síndrome del iris flácido intraoperatorio.** Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IHS) durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista α_1 -adérgico, 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 antagonista α_1 -adérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloques α_1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se recomienda precaución al prescribir TREVICTA con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina o disipiridamida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antiarrítmicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (por ejemplo, melfloquina). Este lista es indicativa y no exhaustiva. **Posibilidad de que TREVICTA afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Dado que paliperidona actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe usar con precaución la combinación de TREVICTA con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, los hipnóticos, los 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 tremorosa, se prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a su capacidad de inducir hipotensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra TREVICTA con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los antihipertensivos. Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenitoína o butirofenonas, antihipertensivos tritéricos o ISRS, tramadol, melfloquina, etc.). La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (de 500 mg a 2.000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado estacionario del valproato. No se han llevado a cabo estudios de interacción entre TREVICTA y el litio, sin embargo, no es probable que se produzcan una interacción farmacocinética. **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a TREVICTA.** Los estudios *in vitro* indican que los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no

hay indicios *in vivo* de que esos isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetine, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto dinámico 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 resultado de la inducción de la *in vivo* renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de principio activo excretado inducida 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 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 adormamiento sistémico, no es previsible una interacción química 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 respondiendo o paliperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de respondiendo, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con respondiendo o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de TREVICTA con otros antipsicóticos son limitados. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona en mujeres embarazadas. El palmitato de 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 ellas síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. Debido a que se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la acción prolongada de TREVICTA, porque los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior a la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la visión, como sedación, somnolencia, síncope o visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a TREVICTA. **4.8. Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en dos ensayos clínicos controlados a doble ciego de TREVICTA, fueron aumento de peso, infección de las vías respiratorias altas, ansiedad, cefalea, insomnio y reacción en el lugar de inyección. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todas las RAM notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con TREVICTA y con palmitato de paliperidona inyectable mensual. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($< 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$ o no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección de vías respiratorias altas, infección urinaria, gripe	neumonía, bronquitis, infección de vías respiratorias, sinusitis, otitis, amigdalitis, anticomicosis, celulitis	infección oftálmica, 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 alérgica	
Trastornos endocrinos		hiperprolactinemia*	secreción inadecuada de hormona antidiurética, glicoseruria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso	diabetes mellitus, hiperalimentación, aumento del apetito, anorexia, disminución del apetito, triglicéridos en sangre elevados	catostosis diabética, hipoglucemia, polifipsia	intoxicación por agua	
Trastornos psiquiátricos	insomnio*	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, disminución de la libido, nevrosismo, pesadillas	marzo, estado de confusión, embolamiento afectivo, anorgasmia	
Trastornos del sistema nervioso		parkinsonismo*, acatosis*, sedación/somnolencia, disinesia*, temblor, cefalea	disinesia tardía, síncope, hiperactividad psicómotora, mareo postural, trastornos de la atención, disritmia, disgeusia, hipostesia, parestesia	como diabético, síndrome neuroleptico coordinado, anomalías de la cabeza	
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glucosuria, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, fatiga, aumento del lagrime, hiperemia ocular	síndrome del iris flácido	
Trastornos cardíacos		bradicardia, taquicardia	bloqueo aurículoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones		

Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión, hipertensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolia pulmonar, isquemia
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	disnea, dolor faringolaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, congestión respiratoria, silbidos	hiperventilación, neumonía por aspiración, edemas, disfonía
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, odontalgia	molestias abdominales, gastroenteritis, dolor de boca, flatulencia	pancreatitis, edema lingual, incontinencia fecal, leucanema, distagia, queilitis	obstrucción intestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-GT, transaminasas y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción de la piel	urticaria, prurito, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción farmacológica, hiperqueratosis, cuspia	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbosacral, artroalgia	valores elevados de creatinfosfatasas en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	hinchazón de las articulaciones	rabdomiólisis, alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquiquia, disuria	retención urinaria	
Embarazo, parto y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea	disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, retrasos de la menstruación, trastornos menstruales, ginecomastia, gálotos, disfunción sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia, aumento del tamaño de las mamas, flujo vaginal	prolapsos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, astenia, fatiga, alteraciones en el lugar de inyección	edema facial, edema, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestias en el pecho, malestar general, induración	hipotermia, escalofríos, aumento de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección, callosidad en el lugar de inyección, quistes en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	desenso de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caídas		

No es posible determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas después de la comercialización, ya que dependen de notificaciones espontáneas. Por tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se define como "no conocida". Ver el apartado "Hiperproliferación" a continuación. Ver el apartado "Síntomas extrapiramidales" a continuación. **Insomnio** comprende: El insomnio inicial y el insomnio medio. **Convulsiones inducidas:** convulsiones y convulsiones del gran mal; **trastornos menstruales** incluye: trastornos menstruales, retrasos de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea; **Edema** incluye: Edema generalizado, edema, edema periférico, edema puntiforme.

Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona. Risperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estos sustancios (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Descripción de algunas reacciones adversas: **Reacción analéptica:** Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción analéptica después de la inyección de palmitato de paliperidona mensual en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones en el lugar de la inyección.** En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 5,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o requirió 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 disminuyó con el tiempo. **Síntomas extrapiramidales (SEP).** En los ensayos clínicos de TREVICTA se notificaron acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo y temblor en el 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% y 1,4% de los pacientes, respectivamente. Los síntomas extrapiramidales (SEP) incluyeron los siguientes términos: parkinsonismo (trastorno extrapiramidal), síntomas extrapiramidales, fenómeno on-off, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez osteomuscular, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, fases en máscara, trémulo muscular, acinesia, rigidez nuchal, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar alterado y temblor parkinsoniano en reposo, acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperinesia y síndrome de las piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastornos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonia (incluye distonia, espasmo cervical, emprostraciones, crisis oculógicas, distonia bucomandibular, risa sardónica, tetania, hipertonia, torticolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasma, oculogiración, parálisis lingual, espasmo focal, laringoespasma, miotonia, opistótono, espasmo bucal, espasmo bucal, espasmo bucal, espasmo bucal y trismus) y temblor. **Aumento de peso.** En el estudio a largo plazo de retirada de risperidona, se notificaron aumentos anormales de $\geq 7\%$ de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, en el 10% de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 1% de los pacientes del grupo de placebo. A la inversa, se notificaron reducciones anormales del peso corporal ($\geq 7\%$) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, en el 1% de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 8% de los pacientes del grupo de placebo. Las variaciones medias del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio doble ciego controlado con placebo, fueron de +0,94 kg y -1,28 kg en los grupos de TREVICTA y placebo, respectivamente. **Hiperproliferación:** Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de retirada de risperidona, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia ($>13,13$ ng/ml en los varones y $>26,72$ ng/ml en las mujeres) en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de TREVICTA que del grupo placebo (9% frente a 3% y 5% frente a 1%, respectivamente). En el grupo de TREVICTA, la variación media entre el momento inicial y el final en un estudio doble ciego controlado con placebo fue de +2,90 ng/ml para los varones (frente a -10,26 ng/ml en el grupo placebo) y de +7,48 ng/ml para las mujeres (frente a -32,93 ng/ml en el grupo placebo). Una mujer (2,4%) del grupo de TREVICTA tuvo una reacción adversa de amenorrea, mientras que no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguna mujer del grupo placebo. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en ninguno de los grupos de varones. **Efecto de ciego.** Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inespontánea, paro cardíaco y torsades de pointes. Se han notificado casos de TEV, entre ellos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. El permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de

Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis. Síntomas.** En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. **Tratamiento.** Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el bradicardia se deben tratar con las medidas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos y continuos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicolepticos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC N05A13. TREVICTA contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminos cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une selectivamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Asimismo, paliperidona bloquea los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenergicos, y, en menor medida, los receptores histamínicos H-1 y los receptores alfa 2 adrenergicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista de D₂, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos cataplexia y menos reducción de las funciones motoras que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Eficacia clínica.** La eficacia de TREVICTA para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante al menos 4 meses con la formulación inyectable mensual de paliperidona y los últimos dos dosis de la misma concentración se evaluó en un estudio a largo plazo de retirada de risperidona, 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 el tiempo hasta la recaída. En el estudio a largo plazo de retirada de risperidona, 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 (0,5-150 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 palmitato de paliperidona mensual. Los pacientes que se consideraron clínicamente estabilizados al final de la fase de estabilización de 12 semanas se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir 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; esto dos se mantuvo fijo durante toda la fase de doble ciego). En este período, 305 pacientes sintomáticamente estables fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con TREVICTA (n=160) o placebo (n=145) hasta que se produjo la recaída, la retirada prematura o el final del estudio. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera recaída. Se puso fin al estudio de acuerdo a un análisis intermedio prespecificado 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 = 395 días) fue significativamente más corta que en el grupo de TREVICTA (no fue posible calcular la mediana debido al bajo porcentaje de pacientes con recaída (8,8%)).

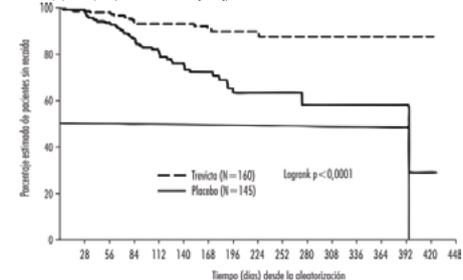


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída - Análisis final

En el estudio de no inferioridad, 1.429 pacientes con enfermedad aguda (puntuación PANSS total media en el momento inicial: 85,7) que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia se incorporaron a la fase abierta y recibieron tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante 17 semanas. Se permitió ajustar la dosis (esto es, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) después de 5 semanas y 9 inyecciones y el lugar de inyección podía ser el deltoides o el glúteo. De los pacientes que cumplían los criterios de aleatorización en las semanas 14 y 17, 1.014 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 período de 48 semanas. Los pacientes recibieron TREVICTA una vez cada 3 meses y una inyección inyectable placebo durante las semanas restantes para mantener el ciego. En este estudio, el criterio de valoración de la eficacia principal era el porcentaje de pacientes sin recaída al final de la fase de doble ciego de 48 semanas, basado en la estimación de Kaplan-Meier de las 48 semanas (TREVICTA: 91,2%; palmitato de paliperidona inyectable mensual: 90,0%). No fue posible calcular la mediana de tiempo hasta la recaída en ninguno de los grupos, dado el escaso porcentaje de pacientes con recaída. 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 (PSF), que se observaron durante la fase de estabilización abierta se mantuvieron durante la fase de doble ciego en ambos de tratamiento.

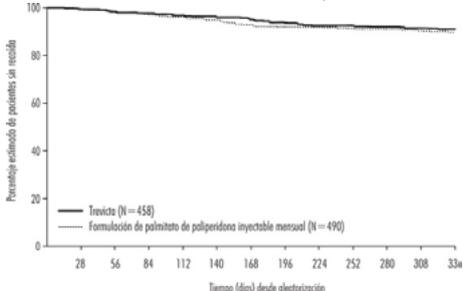


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída comparando TREVICTA y palmitato de paliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el título 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 el punto de administración de TREVICTA dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas. La exposición total a paliperidona después de la administración de TREVICTA es proporcional a la dosis en un intervalo de dosificación de 175-525 mg y aproximadamente proporcional a la dosis en cuanto a valores de C_{max}. La relación media pico-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 y 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 el orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza masivamente en el cuerpo. 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 benzoxazol. 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 un estudio 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 vivo* realizados con microsomos 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* que se concen su importancia clínica. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la vida media aparente de paliperidona después de la administración de TREVICTA en el intervalo de dosis de 175-525 mg está comprendida entre 84-95 días cuando se inyecta en el deltoides y 118-139 días cuando se inyecta en el glúteo. **Comparación de palmitato de paliperidona inyectable trimestral de larga acción con otras formulaciones de paliperidona.** TREVICTA está diseñado para liberar paliperidona durante un período 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 los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TREVICTA está dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis aprobadas de las formulaciones de paliperidona de liberación prolongada. **Inestabilidad hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) los 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 renal. **Inestabilidad renal.** TREVICTA no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32% en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl-Cr=50 a <80 ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl-Cr=30 a <50 ml/min) y un 71% en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl-Cr=10 a <30 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC_{0-∞}) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. **Población de edad avanzada.** El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad. **Índice de masa corporal (IMC/peso corporal).** En los pacientes obesos y con sobrepeso se observaron valores de C_{max} más bajos. En el estudio estacionario aparente de TREVICTA, las concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos. **Razo.** 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. **Tobaquismo.** 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 alta en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) en inyección intramuscular y de paliperidona en administración oral a ratas y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamaras y genitales. En animales tratados con palmitato de paliperidona se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación ocular de abscesos. En estudios sobre la reproducción de los ratos con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratos y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Otros antipsicóticos de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la maternidad y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales gestantes. Ni el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y de los adenomas de las glándulas mamaras (en ambos especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratos. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamaras en ratos hembra a los que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Los ratos macho experimentaron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamaras cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 0,6 y 1,2 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ con la hiperproliferación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polisorbato 20, Polietilenglicol 4000, Acido cítrico monohidratado, Dihidrogenofosfato sódico monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (copolímero de olefina cloruro) con embolo, tubo trasero y capuchón protector (goma bromurocloruro), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 6 1/2 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de pared fina de 22 G 1/2 pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm). Tamaño del envase: Envases con 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Preparaciones y precios:** TREVICTA 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 515,00 €; PVP 570,91 €. PVP (IVA): 593,75 €. TREVICTA 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 670,00 €; PVP 725,91 €. PVP (IVA): 754,95 €. TREVICTA 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 824,00 €; PVP 879,91 €. PVP (IVA): 915,11 €. TREVICTA 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL 1.236,00 €; PVP 1.291,91 €. PVP (IVA): 1.343,59 €. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Con receta médica. Aportación reducida. Con visado de inspección para pacientes mayores de 75 años. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICTA (Ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-7340 Beerse, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/14/971/007. EU/1/14/971/008. EU/1/14/971/009. EU/1/14/971/010. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 de diciembre de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eccema, sequedad de la piel, eritema, 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 fosfatasa en sangre, espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis, inflamación de las articulaciones	anomalía postural
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenorrea, galactorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción sexual, dolor de mamas	molestar 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, malestar de pecho, molestia, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia o medicamentos, abstracción en el lugar de la inyección, rellentamiento 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 risperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral. *Refiriendo a "hiperglaciemia" a continuación. Refiriendo a "síntomas extrapiquirámicos" a continuación. En ensayos clínicos 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 risperidona. **Insomnio** incluye: insomnio inicial, insomnio medio. **Convulsión** incluye: convulsión del gran mal. **Edema** incluye: edema generalizado, edema periférico, edema con fovea. **Trastornos menstruales** incluyen: retraso en la menstruación, menstruación irregular, amenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de risperidona. Por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones oral y la inyectable) son relevantes entre sí. **Descripción de algunas reacciones adversas.** Durante la experiencia post comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción alérgica después de la inyección de Xepion en pacientes que previamente han tomado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones adversas relacionadas con el lugar de la inyección** notificadas 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, basada en una escala analógica visual, indican que el dolor tiende a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con Xepion. Las inyecciones en el músculo deltoides se perciben como un poco más dolorosas que los correspondientes inyecciones en el glúteo. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e indoloras/incluyendo (frecuente), prurito (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiquirámicos.** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, facies en máscara, tensión muscular, acinesia, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano y reflejo de la glabella anormal, temblor en reposo parkinsoniano), occlusión (incluye occlusión, inquietud, hiperesmia y síndrome de las piernas inquietas), disinesia (disinesia, calambres musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonía), distonía (incluye distonía, hipertonia, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, blefarospasmo, giro ocular, parálisis lingual, espasmo facial, laringoespasmo, miotonia, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotonías, espasmo lingual y trismo) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espectro más amplio de síntomas que no tienen forzadamente su origen en el trastorno extrapiquirámico. **En el estudio de 13 semanas de duración** con el que se evaluó un régimen de dosificación inicial de 150 mg, la proporción de sujetos con un aumento anormal de peso $\geq 7\%$ mostró una tendencia relacionada con la dosis, con una tasa de incidencia del 5% en el grupo placebo, en comparación con tasas del 6%, 8% y 13% en los grupos tratados con 25 mg, 100 mg y 150 mg de Xepion, respectivamente. Durante el periodo 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 última dosis de inicio del estudio), la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del periodo abierto fue de +0,7 (4,79) kg. **En ensayos clínicos**, se observaron mediana de aumento de la prolactina similar en sujetos de ambos sexos que recibieron Xepion. Las reacciones adversas que pueden sugerir un aumento de los niveles de prolactina (p. ej., amenorrea, galactorrea, alteraciones de la menstruación, ginecomastia) se notificaron en $< 1\%$ de los sujetos. **Efectos de dosis.** Con antipsicóticos puede aparecer prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicable, paros cardíaco y torsades de pointes. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechosos 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 resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiquirámicos. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. **Administración.** Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de la liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe 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 extrapiquirámicos intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicofármacos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AH13. Xepion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de los monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos β_1/β_2 . La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D₂ potente, motivo por el que se cree que alivia los síntomas positivos de la esquizofrenia, produce menos cataplexia y reduce las funciones motrices en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiquirámicos. **Eficacia clínica.** **Estudio de 13 semanas de duración.** La eficacia de Xepion en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de dosis fija, a corto plazo (uno de 9 semanas y tres de 13 semanas de duración) en pacientes adultos ingresados con diagnóstico que cumplen los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Los dos tipos de Xepion en estos estudios se administraron en los días 1, 8 y 36 en el estudio de 9 semanas de duración, y además, el día 64 en los estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos orales adicionales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con Xepion. El criterio principal de eficacia del estudio se definió como una reducción de las puntuaciones totales de la Escala de los Síntomas Positivo y Negativo (PANSS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANSS es un inventario multi-ítem evaluado por cinco factores destinados a evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, el pensamiento desorganizado, la hostilidad/excitación incontrolada y la ansiedad/depresión. La función se evaluó mediante la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). La PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro áreas del funcionamiento: las actividades socialmente útiles (incluido el trabajo y el estudio), las relaciones personales y sociales, el cuidado personal y los comportamientos disruptivos y agresivos. En un estudio de 13 semanas de duración (n=636) que comparó tres dosis fijas de Xepion (inyección inicial en el deltoides de 150 mg seguida por tres dosis en el glúteo a los 8 días de cualquiera de 25 mg/4 semanas, 100 mg/4 semanas o 150 mg/4 semanas) con placebo, las tres dosis de Xepion fueron superiores a placebo en términos de la mejora de la puntuación total de la PANSS. En este estudio, tanto los grupos de tratamiento con 100 mg/4 semanas como con 150 mg/4 semanas, pero no el 25 mg/4 semanas, demostraron una superioridad estadística respecto a placebo en cuanto a la puntuación de PSP. Estos resultados respaldan la eficacia a lo largo de toda la duración del tratamiento y la mejora de la PANSS, que se observaron ya en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xepion en el día 8. Los resultados de los otros estudios arrojaron resultados estadísticamente significativos a favor de Xepion, a excepción de la dosis de 50 mg en un estudio (ver tabla siguiente).

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).

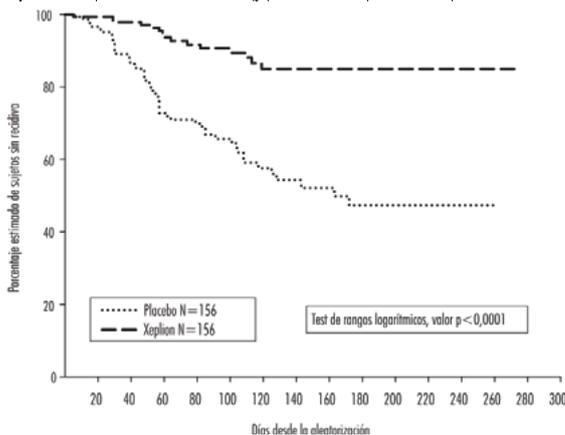
Puntuación total de la escala de los síntomas positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio-LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia	Placebo		25 mg		50 mg		100 mg		150 mg	
	n=160	n=155	n=160	n=155	n=161	n=160	n=161	n=160	n=160	n=160
Media basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	86,9 (10,77)	86,9 (11,70)	86,2 (10,77)	86,4 (11,70)	86,2 (10,77)	86,4 (11,70)	86,2 (10,77)	86,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-0,0 (19,90)	-0,0 (19,90)	-0,0 (19,90)	-11,6 (17,63)	-11,6 (17,63)	-11,6 (17,63)	-11,6 (17,63)	-11,6 (17,63)	-11,6 (17,63)
Valor p (frente a placebo)		0,034			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003	n=132	n=129	n=128	n=128	n=94	n=94	n=94	n=94	n=94	n=94
Media basal (DE)	92,4 (12,55)	92,4 (12,55)	89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-4,1 (21,01)	-0,193	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)
Valor p (frente a placebo)			0,019	0,019	0,019					
R092670-PSY-3004	n=125	n=129	n=128	n=131						
Media basal (DE)	90,7 (12,25)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,66)	90,8 (11,66)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	-16,1 (20,36)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)	-5,5 (19,78)
Valor p (frente a placebo)		0,015	0,017	<0,001	<0,001					
R092670-SCH-201	n=66	n=63	n=68							
Media basal (DE)	87,8 (13,90)	88,0 (12,39)	88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)	85,2 (11,09)
Variación media (DE)	6,2 (21,01)	-5,2 (21,52)	-5,2 (21,52)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)	-17,9 (19,40)
Valor p (frente a placebo)		0,001	0,001	<0,001	<0,001					

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

Superioridad en el 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, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplen los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Este estudio incluyó un tratamiento abierto agudo de 33 semanas de duración y un peso de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la recidiva, y un periodo de extensión abierta 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 periodo de transición de 9 semanas de duración, seguido de un periodo de mantenimiento de 24 semanas, en el que los sujetos debían tener una puntuación PANSS ≤ 75 . Los ajustes de la dosis sólo se permitieron en los primeros 12 semanas del periodo 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)



Publicación pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xepion en los diferentes grupos de la población pediátrica en esquizofrenia. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacodinámicas. Absorción y distribución.** Palmitato de paliperidona es el profármaco en forma de éster de palmitato de la paliperidona. Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, el palmitato de la paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de ser hidrolizado a paliperidona y se absorbe en la circulación sistémica. Después de una dosis única por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de paliperidona se elevan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 13 días. La liberación de la sustancia activa se inicia desde el día 1 y tiene una duración de al menos 4 meses. Después de la inyección intramuscular de dosis únicas (de 25 mg o 150 mg) en el músculo deltoides, en promedio, se observó una C_{max} un 28% superior en comparación con la inyección en el músculo glúteo. Las dos inyecciones iniciales intramusculares en el deltoides de 150 mg el día 1 y 100 mg en el día 8 contribuyen a alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. El perfil de liberación y el régimen de dosificación de Xepion se traducen en concentraciones terapéuticas mantenidas. La exposición total de paliperidona tras la administración de Xepion fue proporcional a la dosis en un rango de dosis de 25 mg a 150 mg, y menos que proporcional a la dosis en el caso de la C_{max} para dosis superiores a 50 mg. El promedio del pico en el estado estacionario: a través del ratio para una dosis de 100 mg de Xepion fue de 1,8 después de la administración en el glúteo y de 2,2 después de la administración en el deltoides. La mediana de la vida media aparente de paliperidona tras la administración de Xepion a lo largo del rango de dosis de 25 mg a 150 mg osciló entre 25 y 49 días. La biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona tras la administración de Xepion es de los 100%. Tras la administración de palmitato de paliperidona, los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona se interconvierten, de modo que se alcanza un cociente de AUC (+) a (-) de aproximadamente 1,6-1,8. La unión a proteínas plasmáticas de paliperidona roemica es del 74%. **Biotransformación y eliminación.** Una semana después de la administración de una sola dosis oral de 1 mg de paliperidona de liberación inmediata marcada con C^{14} , el 59% de la dosis fue eliminada intacta por la orina, lo que indica que paliperidona no experimenta un intenso metabolismo por el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radiactividad administrada en la orina y el 11% en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas $in vitro$; ninguno de las cuales representó más del 6,5% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y oxidación de benzisoxano. 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 $in vivo$ realizados con micomasas hepáticas humanas se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. 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 encontraron dentro del intervalo de exposición observado con entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada. El uso del régimen de iniciación de Xepion permitió a los pacientes permanecer dentro de este margen de exposición de entre 6 y 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada incluso en los días de concentración mínima previos a la dosis (días 8 y 36). Debido a la diferencia en la mediana de los perfiles farmacocinéticos entre los dos medicamentos, se debe tener precaución al realizar una comparación directa de sus propiedades farmacocinéticas. **Insuficiencia hepática.** Paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque Xepion no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, no se prescriba ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a 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 disminuyó y se hizo el aclaramiento de creatinina disminuyó. El aclaramiento total de la paliperidona disminuyó un promedio del 32% en sujetos con insuficiencia renal leve (GCr=50 a <80 ml/min), un 64% en sujetos con insuficiencia renal moderada (GCr=30 a <50 ml/min) y un 71% en sujetos con insuficiencia renal grave (GCr=10 a <30 ml/min), lo que corresponde con un aumento promedio de la exposición (AUC_{0-∞}) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base del número limitado de observaciones con Xepion en sujetos con insuficiencia renal leve y de los resultados de las simulaciones farmacocinéticas, se recomienda administrar una dosis reducida (ver sección 4.2). **Publicación de edad avanzada.** El análisis de la farmacocinética poblacional demostró que no había evidencia de diferencias en la farmacocinética relacionada con la edad. **Indice 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 o dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) inyectado por vía intramuscular y paliperidona administrado por vía oral en ratas y perros mostraron efectos principalmente farmacológicos, como sedación y efectos medicados por la prolactina, en las glándulas mamaras y en los genitales. En los animales tratados con palmitato de paliperidona, se observó una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos. En estudios sobre la reproducción de las ratas utilizando risperidona oral, que se convierte masivamente a paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y de la supervivencia de las crías. No se observó embriotoxicidad ni malformaciones tras la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas preñadas a la dosis más alta (160 mg/kg/día), correspondiente a 4,1 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo motor y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales preñados. Palmitato de paliperidona y paliperidona no fueron genotóxicos. En estudios sobre el poder carcinogénico de risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (ratón) y de los adenomas de las glándulas mamaras (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular en ratas. Se constató un aumento estadísticamente significativo en los adenocarcinomas de las glándulas mamaras en las ratas hembras a dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un aumento estadísticamente significativo de los adenomas y carcinomas de las glándulas mamaras a las dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que equivalen a 1,2 y 2,2 veces el nivel de exposición en humanos a la dosis máxima recomendada de 150 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo farmacológico de la dopamina D₂ y con la 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 4000, Ácido cítrico monohidratado, Fosfato ácido disódico anhidro, Fosfato dihidrato de sodio monohidratado, Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada (vidrio-silicio-polipropileno) con un tapón de tipo embolo, tubo inyector y un protector para la punta (goma de bromuro) con un agujero de seguridad del calibre 22 de 1 1/2 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y un agujero de seguridad del calibre 23 de 1 pulgada (0,64 mm x 25,4 mm). Tampones de envase. El envase contiene 1 jeringa precargada y 2 agujas. **Presentaciones y precios.** Xepion 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 171,61 €, PVP: 217,52 €, PVP (IVA): 226,22 €. Xepion 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 223,08 €, PVP: 273,99 €, PVP (IVA): 284,95 €. Xepion 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 274,59 €, PVP: 325,50 €, PVP (IVA): 338,52 €. Xepion 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada PVL: 411,80 €, PVP: 462,79 €, PVP (IVA): 481,30 €. **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/1/11/672/001. 50 mg: EU/1/11/672/002. 75 mg: EU/1/11/672/003. 100 mg: EU/1/11/672/004. 150 mg: EU/1/11/672/005. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 04 de marzo de 2011. Fecha de la última renovación: 16 de diciembre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 11/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.





TREVICTA®

palmitato de paliperidona
suspensión inyectable de liberación prolongada



Único

Farmacocinética única trimestral¹⁻³



Duradero

Protección frente a recaídas⁴



Predecible

Eficacia y tolerabilidad* similar a Xeplion®⁵



Cómodo

Administración 4 veces/año¹

4 al año¹



PRIMAVERA

OTOÑO

PRESCRIBE:

Tiempo para lo que importa

4 al año¹

VERANO

INVIERNO

AMPLIO RANGO DE DOSIS¹

175 mg

263 mg

350 mg

525 mg

Janssen-Cilag, S.A.

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



¹ N= 506. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad del retraso del tiempo hasta la recaída de Trevicta® vs. placebo. 93% de los pacientes sin recaídas.

² N= 1.429. Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, de no inferioridad de Trevicta® vs. Xeplion®, de 48 semanas de duración. La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de Trevicta® y Xeplion® fueron comparables a lo largo de la fase doble-cego de 48 semanas y consistentes con lo observado en otros ensayos con palmitato de paliperidona.

* Para más información consultar la sección 4.4 y 4.8 de las Fichas Técnicas.

1. Ficha Técnica Trevicta®. 2. Gopal S *et al.* Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. Current Medical Research and Opinion. 2015;31(11):2043-2054. DOI: 10.1185/03007995.2015.1085849. 3. Ravenstijn P *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. J Clin Pharmacol. 2016 Mar;56(3):330-9. DOI: 10.1002/jcph.597. Epub 2015 Oct 5. 4. Berwaerts J *et al.* Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2015. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241. 5. Savitz AJ *et al.* Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016;1-14. DOI: 10.1093/ijnp/pyw018.