



Adicciones

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

ISSN 0214-4840

FUNDED BY:



2019 | Vol. 31

n.3

adicciones

publishes articles about addictions and their relationship with dual diagnosis (schizophrenia, depression, personality disorders...) and organic pathology



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

editor	executive editors	associate editors	
PILAR ALEJANDRA SÁIZ Universidad de Oviedo CIBERSAM, Oviedo	MAITE CORTÉS Universidad de Valencia GERARDO FLOREZ Unidad de Conductas Adictivas, CHUO, Ourense	SUSANA AL-HALABÍ Universidad de Oviedo. CIBERSAM FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid ALBERT ESPELT Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña SERGIO FERNÁNDEZ-ARTAMENDI Universidad Loyola Andalucía EDUARDO FONSECA Universidad de La Rioja	LETICIA GARCÍA-ÁLVAREZ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). CIBERSAM MOISÉS GARCÍA-ÁRENCIBIA Universidad de las Palmas de Gran Canaria ENRIQUETA OCHOA Hospital Ramón y Cajal, Madrid ANTONIO VERDEJO Universidad de Granada JOAN RAMÓN VILLALBÍ Agència de Salut Pública de Barcelona
editorial board			
ANA ADAN PUIG Universidad de Barcelona	LUIS DE LA FUENTE Instituto de Salud Carlos III, Madrid	RONALDO LARANJEIRA Brazilian Society of Addiction. São Paulo, Brasil	
EMILIO AMBROSIO FLORES Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid	MAGÍ FARRÉ Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona	FRANCISCO JAVIER LASO Universidad de Salamanca	
PETER ANDERSON Public Health Consultant. Hellerup, Dinamarca	JOANNE FERTIG National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos.	KARL LEUKFELD Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse. Lexington, Kentucky, Estados Unidos	
TOM BABOR Connecticut University. Farmington, Connecticut, Estados Unidos	NORMAN GIESBRECHT Centre for Addiction and Mental Health. Toronto, Canadá	MANUEL LÓPEZ-RIVADULLA Universidad de Santiago de Compostela	
MARK BELLIS John Moores University. Liverpool, Reino Unido	Mª PAZ GARCÍA-PORTILLA Universidad de Oviedo – CIBERSAM, Oviedo	RAFAEL MALDONADO LÓPEZ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona	
MATS BERGLUND Lund University. Malmö, Suecia	ANA GONZÁLEZ-PINTO Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava	UNA McCANN Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos	
ANA BERMEJO BARRERA Universidad Santiago de Compostela	ANTONI GUAL SOLÉ Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona	IVÁN MONTOYA National Institute on Drug Abuse, Washington, Estados Unidos	
JULIO BOBES Universidad de Oviedo – CIBERSAM, Oviedo	CONSUELO GUERRI Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia	ESA ÖSTERBERG National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia	
COLIN BREWER The Stapleford Centre. Londres, Reino Unido	MIGUEL GUTIÉRREZ Universidad del País Vasco – CIBERSAM, Alava	MOIRA PLANT University of the West of England. Bristol, Reino Unido	
ANGEL CARRACEDO Universidad de Santiago de Compostela	WILLIAM B. HANSEN Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos	JOSÉ ANTONIO RAMOS Universidad Complutense, Madrid	
MIGUEL CASAS Hospital Vall d'Hebron, Barcelona	NICK HEATHER Norumbria University. Newcastle Upon Tyne, Reino Unido	JOAQUÍN SANTODOMINGO CARRASCO Hospital Ramón y Cajal, Madrid	
CHERYL CHERPITEL National Alcohol Research Center. Berkeley, California, Estados Unidos	KAROL L. KUMPFER University of Utah. Estados Unidos	KAIJA SEPPÄ University of Tampere, Finlandia	
Mª ISABEL COLADO Universidad Complutense, Madrid		NÉSTOR SZERMAN Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid	
expert committee			
CARLOS ALONSO Servicio Drogodependencias Castilla La Mancha	JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias, Gijón	MIGUEL ÁNGEL LANDABASO Centro de Drogodependencias, Barakaldo, Vizcaya	
MIQUEL AMENGUAL MUNAR Consell de Mallorca, Palma de Mallorca	XAVIER FERRER PÉREZ Fundación Salud y Comunidad, Barcelona.	Mª ÁNGELES LORENZO LAGO Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela	
FRANCISCO ARIAS Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid	FRANCINA FONSECA Institut de Neuropsiiquiatria i Addiccions-INAD. Parc de Salut Mar, Barcelona	OSCAR M. LOZANO ROJAS Universidad de Huelva	
BELÉN ARANZ Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona	DOLORES FRANCO Universidad de Sevilla	JUAN JOSÉ LLOPIS LLÁCER Unidad de Conductas Adictivas, Castelló	
VICENT BALANZÁ Universidad de València – CIBERSAM, Valencia	JOSÉ ANTONIO GARCÍA DEL CASTILLO Universidad Miguel Hernández, Alicante	JOSÉ MARTÍNEZ-RAGA Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia	
MARÍA DE LAS MERCEDES BALCELLS-OLIVERÓ Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona	MARINA GARRIGA Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona.	ISABEL MENÉNDEZ-MIRANDA Servicio de Salud del Principado de Asturias	
GREGORIO BARRIO Instituto Carlos III, Madrid	LUCAS GINER Universidad de Sevilla, Sevilla	JOSÉ MIÑARRO Universidad de Valencia	
JESÚS BÉDATE VILLAR Universidad de Valencia	JOSE MANUEL GOIKOLEA Hospital Clínic, CIBERSAM, Barcelona	SONIA MONCADA Plan Nacional sobre Drogas, Madrid	
HILARIO BLASCO Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERSAM, Madrid	LETCIA GONZALEZ BLANCO Servicio de Salud del Principado de Asturias, CIBERSAM, Oviedo	MIQUEL MONRÀS Unidad de Alcoholología. Hospital Clínic de Barcelona	
Mª TERESA BOBES-BASCARÁN CIBERSAM, Valencia	JOSEP GUARDIA SERECIGNI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona	ALFONSO PALMER POL Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca	
XAVIER CASTELLS Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Gerona	CELSO IGLESIAS Servicio de Salud del Principado de Asturias. CIBERSAM, Oviedo	FRANCISCO PASCUAL PASTOR Consejera de Sanidad, Valencia	
RUTH CUNILL CLOTET Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona	MONTSE JUAN JEREZ Irefreia, Palma de Mallorca	EDUARDO J. PEDRERO PÉREZ CAD 4 Ayuntamiento de Madrid	
I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • LEGAL DER: V-1543-1989			
printing: MARTIN IMPRESORES, S.L., Pintor Jover, 1, 46013 VALENCIA • Papel permanente según normas ISO 9706			
send correspondence to: SOCIDROGALCOHOL • Avda. de Vallcarca, 180 • 08023 Barcelona			
Phone: (+34) 932103854 • E-mail: sociodrogalcohol@sociodrogalcohol.org • www.sociodrogalcohol.org			

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

impact factor 2018: 3.167

editorial

Does ICD-11 improve the epidemiological and nosological purposes of mental, behavioral and developmental disorders?
¿Mejora la CIE-11 los propósitos epidemiológicos y nosológicos de los Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo?

MARÍA TERESA BOBES BASCARÁN, GERARDO FLÓREZ, PEDRO SEIJO, JULIO BOBES GARCÍA 183

originals / originales

Patterns of alcohol, tobacco, and illicit drug use among transsexuals

Patrones de consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales en personas transexuales

ESTHER GÓMEZ-GIL, EGLE SIMULIONYTE, MERCÈ BALCELLS-OLIVERÓ, MANUEL VALDÉS, MANEL SALAMERO, ANTONIO GUILLAMÓN, ISABEL ESTEVA 189

E-cigarettes in airports and on flights: Europe and the US

Cigarrillos electrónicos en aeropuertos y en vuelos: Europa y EEUU

MARÍA JOSÉ LÓPEZ, XAVIER CONTINENTE, ANDREA SOONG, FRANCES STILLMAN, LAURA ZHENG, ESTHER GARCIA-ESQUINAS, YUANJIE PANG, ANA NAVAS-ACIEN 196

Banned substances and their incidence: A retrospective view of the national laboratory of prevention and doping control of Mexico

Sustancias dopantes y su incidencia: una visión retrospectiva del laboratorio nacional de prevención y control del dopaje de México

KARINA MERCADO SOBERANES, EVANGELINA CAMACHO FRÍAS, LEONARDO RODRÍGUEZ BALANDRÁN, MARTHA ELENA RODRÍGUEZ FERMÁN, NANCY MENDOZA MÉNDEZ, BENJAMÍN VELASCO-BEJARANO 201

Gambling Motives Questionnaire validation in adolescents:

Differences based on gambling severity and activities

Validación del Cuestionario de Motivos de Juego en adolescentes:

Diferencias según la gravedad y las actividades de juego

ARIS GRANDE-GOSENDE, VÍCTOR MARTÍNEZ-LOREDO, JOSÉ RAMÓN FERNÁNDEZ-HERMIDA 212

Blunted autonomic responses to emotional stimuli in alcoholism: relevance of impulsivity

Respuestas autonómicas reducidas ante estímulos emocionales en el alcoholismo: la relevancia de la impulsividad

MARTINA CARMONA-PERERA, XAVIER SUMARROCA-HERNÁNDEZ, ANGELINA SANTOLARIA-ROSSELL, MIGUEL PÉREZ-GARCÍA, GUSTAVO A. REYES DEL PASO 221

review / revisión

Exercise addiction measure through the Exercise Addiction Inventory (EAI) and health in habitual exercisers. A systematic review and meta-analysis

Adicción al ejercicio medida a través del Exercise Addiction Inventory (EAI) y salud en deportistas habituales. Una revisión sistemática y meta-análisis

JAVIER SIMÓN-GRIMA, NEREA ESTRADA-MARCÉN, JESÚS MONTERO-MARÍN 233

FUNDED BY:



boletín de suscripción:

■ DATOS PERSONALES:

Nombre y apellidos

NIF Profesión

Dirección N° Piso

Tel. Población D.P. Provincia

E-mail

■ SUSCRIBANME A: «Adicciones». Año 2019

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. N°

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, Sociodrogalcohol»

..... 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 Sociodrogalcohol

Does ICD-11 improve the epidemiological and nosological purposes of mental, behavioral and developmental disorders?

¿Mejora la CIE-11 los propósitos epidemiológicos y nosológicos de los Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo?

MARÍA TERESA BOBES BASCARÁN*, GERARDO FLÓREZ**, PEDRO SEIJO***, JULIO BOBES GARCÍA****

*Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). Departamento de Psicología. Universidad de Oviedo-ISPA-INEUROPA-CIBERSAM

**Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España. CIBERSAM

*** Centro de Tratamiento Ambulatorio de Adicciones Villamartín, Diputación de Cádiz. Psiquiatra Consultor Centros Penitenciarios Sevilla I y II. España.

****Área de Psiquiatría, Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo- ISPA-INEUROPA-CIBERSAM

Since the first International Classification of Diseases (ICD) in 1893, a series of revised editions have reflected advances in health and medical science. The World Health Organization (WHO) was entrusted with the ICD in 1948, publishing the sixth version, which incorporated morbidity for the first time. WHO nomenclature regulations stipulate that member states should use the most recently revised ICD for mortality and morbidity statistics. It has been 29 years since the ICD-10 was approved by the 43rd World Health Assembly and now, after the 72nd World Health Assembly, recently held in Geneva (Switzerland) from 20 to 28 May, 2019, member states will begin to report health statistics based on the new system as of January 1, 2022 (World Health Organization, 2019). Subsequently, it is foreseen that, once approved by the Assembly, the WHO's Department of Mental Health and Substance Abuse will publish the Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines (CDDG) for Mental, Behavioural and Neurodevelopmental Disorders in ICD-11. These CDDG are the result of systematic work carried out over the last decade, based on the principles of clinical utility and global applicability, and represent the most comprehensive international, plurilingual, multidisciplinary and participatory review process ever implemented for a classification of mental disorders (Reed et al., 2019). Among the novelties offered by ICD-11 are the inclusion of consistent and systematically detailed information, the adoption of a lifespan focus and a cultural approach to each disorder. A dimensional perspective has been incorporated

into the classification, specifically for personality disorders and primary psychotic disorders, in such a way that they are consistent with current evidence, are more compatible with recovery-based approaches, eliminate artificial comorbidity and capture longitudinal changes more effectively (Reed et al., 2019; Robles García & Ayuso-Mateos, 2019). The studies carried out by the different work groups concluded that these guidelines were perceived as easy to use, accurately corresponding to the patient's disease presentations (i.e., goodness of fit) in a clear and comprehensible manner but with an appropriate level of detail (Ayuso Mateos, 2018). Likewise, it seems that the CDDG are faster to implement than clinicians' usual practice, and provide useful information for distinguishing disorder from normality (Reed, Keeley et al., 2018; Stein & Reed, 2019).

The foundations of ICD-11

In the fields of both clinical neuroscience and global mental health it has been emphasized that psychiatric diagnosis should not be conceptualized in terms of essentialist categories, that biological mechanisms lead to a spectrum of symptoms, and that health services should respond to the various stages of mental illness by providing tiered levels of attention. Frameworks such as the Research Domain Criteria (RDoC) place specific emphasis on these underlying biological mechanisms and on the spectra of symptoms they feed. In the context of these debates and controversies, the ICD-11 chapter on mental, behavioural and

Received: April 2019; Accepted: June 2019.

Send correspondence to:

María Teresa Bobes Bascarán. Centro de Salud Mental II- La Corredoria, Avd. Alfredo Blanco s/n 33011, Oviedo (España)
E-mail: mteresa.bobes@sespa.es

neurological development represents an important step forward for the field of global mental health in general, and for services and research in low and mid-level socio-economic environments, as proposed in the Mental Health Action Plan 2013-2020 (World Health Organization, 2013). This is a consequence of basing the new edition on the key strengths incorporated in DSM-5 and RDoC (Stein & Reed, 2019), that is, emphasis is placed on nosological decision-making supported by evidence and the translational vision of research.

At the same time, the important efforts by ICD-11 to overcome the key limitations of DSM and RDoC should be noted. While DSM products are expensive and generate significant profits for the American Psychiatric Association (APA), CIE products are freely available throughout the world, thereby increasing the likelihood that they will be used in a wide range of settings to improve diagnosis and treatment. Moreover, in contrast to RDoC constructs, which are complex and more suited to academic environments of intensive research, ICD constructs are easy to use and more suitable for adoption by non-specialists in primary care environments around the world (Reed & Ayuso-Mateos, 2011). Finally, ICD-11 has maintained its own unique identity and vision. Critics of psychiatric nosology may argue that the very existence of different approaches to classification implies failures in the field. This criticism fails to understand that psychiatric nosology is not only about identifying essentialist categories but rather that the classification aims to be appropriate for each purpose (Keeley et al., 2018). In highly specialized research environments it is useful to employ a classification system which emphasizes rigorous diagnostic criteria and specific disorder subtypes. However, in a wide range of global environments, a system that provides a more flexible and somewhat less grainy focus is more likely to be perceived as acceptable and feasible, and therefore easier to adopt and more likely to lead to better outcomes for the patient (Medina-Mora et al., 2019; Peterson et al., 2019). In any case, the fundamental emphasis that this classification be of clinical utility in different countries ensures that it is a key tool for mental health at a global level (World Health Organization, 2013; Reed, Keeley et al., 2018; Reed et al., 2018).

Substance use disorders as a public health problem

The approach proposed by ICD-11 for the classification of substance use disorders is based on an approximation to the concept of public health as a frame of reference. A public health perspective seeks to prevent diseases, prolong life and promote health through organized efforts and informed decisions of society, organizations, public and private communities and individuals. This is reflected in international drug policies which adopt the welfare of

people and communities rather than drug seizures as the main indicators of success within the European Action Plan to Combat Drugs 2017-2020 (Council of Europe, 2017). This new perspective clashes not only with that of a few decades ago, when addictions were conceived of as a social problem or a character flaw, but also with the fact that even today, drug use is still punishable by imprisonment in some countries, and centres of mandatory drug detention continue to be important providers of non-voluntary “treatment” in many parts of the world, despite evidence of their ineffectiveness (Wegman et al., 2017). At the same time, the diversification of psychoactive substances and changes in their administration routes and the contexts in which they are used present new challenges for governments and health systems (Dolengovich-Segal, Rodriguez Salgado, Gomez-Arnau Ramirez & Sanchez-Mateos, 2015; Dolengovich-Segal, Rodriguez Salgado, Ballesteros-López & Molina-Prado, 2017). The public health approach recognizes substance use and substance use disorders as a spectrum of health behaviours and conditions which require different approaches, services and resources to achieve public health objectives. It is essential that the classification of substance use disorders cover different phases and patterns of use through a set of diagnostic categories organized on a continuum which reflects the stages and severity of the disorder. The classification of substance use disorders in ICD-11 is therefore intended for use by a wide range of health professionals to cover the entire spectrum of related problems in order to achieve an impact on the health of the population at large (Poznyak, Reed & Medina-Mora, 2018).

Innovations regarding the nosology of addiction.

The structure and definitions proposed for the ICD-11 diagnostic categories are available on the WHO website (World Health Organization, 2019). Substance use and addictive behaviour disorders constitute a grouping of disorders which develop as a result of the use of psychoactive substances, including medications, and addictive behaviour disorders which develop as a result of specific repeated reward and reinforcement behaviours (Heinz, Daedelow, Wackerhagen & Di Chiara, 2019). As with ICD-10, the substance must first be identified before the appropriate clinical syndrome is determined. The mutually exclusive primary diagnoses are:

- Single episode of harmful substance use
- Harmful pattern of substance use
- Substance dependence

In addition, the following diagnoses can be grounds for providing health services:

- Substance intoxication
- Substance withdrawal

The main changes proposed are outlined in Table 1 and include: (1) an updated and expanded range of types of psychoactive substances; (2) greater specification of the different harmful patterns of substance use, which may be continuous or episodic and recurrent; (3) a new category denoting single episodes of harmful use; (4) a category describing harmful substance use which, although not considered a disorder, has been included in the ICD-11 chapter on “Factors influencing health status and encounters with health services”; and (5) simplification of diagnostic guidelines for substance dependence. In addition, both intoxication and substance withdrawal can be diagnosed together with the primary clinical syndromes, or independently as a reason for health service provision when the pattern of use is unknown or if there is substance dependence. Substance-induced amnestic disorder and primary dementia induced by substances in the chapter on neurocognitive disorders are also included under substance use disorders. Harmful use is included under the heading “Problems associated with health behaviours” in the chapter on “Factors influencing health status and encounters with health services”. A further novelty to highlight is that it is possible to code “single episode of harmful substance use” or “harmful pattern of use” when the damage results from the consumption of non-psychoactive substances such as, for example, the abuse of steroids (Gonzalez-Martí, Fernández-Bustos, Contreras Jordan & Sokolova, 2018).

Updated and extended classification of substance classes

Just as DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014) did previously, this chapter presents the mental and behavioural disorders which develop either as a result of predominantly psychoactive substance use, including medications, or of specific behaviours of repeated reward and reinforcement. In this regard, it is worth noting that the development of tolerance and withdrawal symptoms is of lesser importance since these can occur with any pharmacologically active agent, and their presence is not a sufficient criterion for the clinical diagnosis of an addictive disorder. Conversely, key criteria are craving for substances or to perform a behaviour (gaming or video gaming), and the seeking out and use of substances despite their harmful consequences (Heinz et al., 2019). Although these symptoms have been associated with the release of dopamine in the ventral striatum, this release alone is not a sufficient criterion for the addictive property of a drug. For example, while common reinforcers such as food and sex may increase the transmission of dopamine in the nucleus accumbens, their effects, unlike those of addictive substances, are regulated by the predictability of reward and habituation. The updated and expanded range of 14 substance classes reflects changes in substances which are increasingly associated with public health consequences in different parts of the world (see Table 2).

Table 1. Fundamental differences between ICD-10 and ICD-11 regarding substance dependence

Substance use disorder (ICD-11)	Mental and behavioural disorders due to psychoactive drug use (ICD-10)	Notes
Substance intoxication	F1x.0 Acute intoxication (x refers to the substance or substance type)	Qualifiers omitted in ICD-11 Delirium induced by substances can be coded with acute intoxication
Single episode of harmful substance use	F1x.1 Harmful use	Qualifiers for pattern include episodic and continuous
Substance dependence	F1x.2 Dependence syndrome	Simplified qualifiers
Substance withdrawal	F1x.3 State of withdrawal F1x.4 State of withdrawal with delirium	Substance-induced delirium can be coded with substance withdrawal
Substance-induced psychotic disorder	F1x.5 Psychotic disorder	
Substance-induced amnestic disorder	F1x.6 Amnesic syndrome	*Primarily incorporated into ICD-11 neurocognitive disorders
Substance-induced dementia*, Persistent hallucinogen-induced perception disorder	F1x.7 Residual and late-onset psychotic disorder	* Primarily incorporated into ICD-11 neurocognitive disorders
Disorders due to use of non-psychoactive substances	F55.x Abuse of non-psychoactive substances	

Table 2. Comparison of psychoactive substances in ICD-10 and ICD-11

ICD-10	ICD-11
Alcohol	Alcohol
Cannabinoids	Cannabis Synthetic cannabinoids
Opioids	
Sedatives or hypnotics	Sedatives or hypnotics or anxiolytics
Cocaine	Cocaine
Other stimulants, including caffeine	Stimulants Synthetic cathinones Caffeine
Hallucinogens	
Tobacco	Nicotine
Volatile solvents	Volatile solvents MDMA or related drugs Dissociative drugs

This will allow a more precise tracking of health care systems and, therefore, aggregated health data on which to base the formulation of appropriate responses at clinical, public health and social policy levels, both nationally and globally. In particular, anxiolytic substances are explicitly mentioned as forming part of the class of sedative and hypnotic substances. Caffeine is separated from other stimulants due to the increasing importance to public health of certain forms of its use such as in unregulated energy drinks or mixtures of methamphetamine with caffeine. Tobacco in ICD-10 is replaced by nicotine in ICD-11, reflecting the increasing use of alternative forms of nicotine, for example through vaporizers. Furthermore, MDMA or ‘ecstasy’ and dissociative drugs such as ketamine and phencyclidine (PCP) are listed as separate classes of psychoactive substances. In view of the increasing importance regarding public health of the so-called new psychoactive substances (Mounteney et al., 2016), synthetic cannabinoids and synthetic cathinones have been put forward as new classes of psychoactive substances (Rhumorbarbe et al., 2019). In this way, the use of synthetic cannabinoids can be analyzed separately from cannabis and cannabis resin (Mensen et al., 2019).

Harmful use pattern.

While ICD-10 used the term “harmful use”, in ICD-11 this has been replaced by “harmful pattern of use”, which can be specified as either continuous or episodic. It is important to note that harming the health of others has been included in the definition of harmful use. This reflects the growing role of this type of harm in shaping policy and program responses, which is particularly important in relation to tobacco use. Harm to the health of others can be intentional, as in the case of homicides or interpersonal

violence during intoxication from alcohol or drugs, or as a result of the substance user’s difficulties in performing social, professional or family functions, for example in the case of negligence towards children. Harm to the health of others is also being studied with regard to potential application in improving assessment of disease burden caused by the use of substances and the overall costs of substance use incurred by societies. As proposed for ICD-11, a harmful use pattern is defined as one which has caused clinically significant harm to a person’s physical or mental health, or in which substance-induced behaviour has caused clinically significant damage to the health of other individuals. Again, the damage can be caused by the toxic effects of a substance, the direct or secondary toxic effects on body organs and systems, or a dangerous route of administration.

Single episode of harmful use.

A new category of diagnosis, ‘single episode of harmful use’, has been proposed for ICD-11, with the aim of facilitating the recognition of episodes of substance use causing harm to health when no diagnostic characteristics of substance dependence or harmful patterns of use are present. This category is specifically designed for use in the context of a wide range of health services, especially in primary care and emergency centres, rather than in specialized treatment centres for mental disorders or substance use. The proposed definition is the same as the harmful pattern of use definition, except that the damage is caused by a single episode of use. The inclusion and expansion of the concept of harmful use as proposed in ICD-11 is extremely important because it provides opportunities for prevention, as well as early recognition of relevant behaviours related to substance use. These types of problems can be of a preclinical nature, in comparison with how substance use disorders present themselves in specialized settings. Identifying harmful use, either as a pattern or as a single episode, will also help to identify those people who can respond to short psychological interventions performed by non-specialist health care providers. Through aggregated data from health encounters, these categories can also support better monitoring of the impact of substance use on the health of the population at large.

Disorders by addictive behaviours

Reasons for linking disorders attributable to addictive behaviours with substance use disorders:

- Frequent co-occurrence with substance use disorders rather than impulse control disorders.
- Similar developmental patterns and backgrounds
- Shared neurobiological bases and cognitive impairment
- Hyposensitive dopaminergic reward circuits are involved in both

- Similar response to behavioural and pharmacological treatments (e.g., opioid antagonists)
- Genetic similarities

The addictive behaviours subsection includes two diagnostic categories: pathological gambling and video gaming disorder. As in DSM-5, pathological gambling is included in this chapter, and the F63 habit and impulse disorders are omitted, while video gaming disorder, which shares similarities with pathological gambling and substance use disorders, is added. The inclusion of video gaming disorder is attributable in part to the recognition of the increasing prevalence of problematic video gaming as a public health issue, especially in countries such as China and Japan. Particularly in Spain, the gambling craze is a phenomenon with great economic and social impact and with regulatory needs and specific preventive policies (Choliz & Saiz-Ruiz, 2016). In its 2017 report, the Directorate General for the Regulation of Gambling (DGOJ) indicates that slot machines, lotteries and Internet gambling (sports betting and poker) and video games (both offline and online) are preferred by the youngest participants (18-35 years), while the problematic games identified more frequently among older groups are slot machines, lotteries and football pools (Dirección General de Ordenación del Juego, 2017). Both pathological gambling and video gaming disorder are qualified as predominantly online or offline.

Conclusions

The proposed classification of substance use disorders and addictive behaviours in ICD-11 includes a range of diagnostic categories covering a broad spectrum of health conditions. These reflect different levels and patterns of substance use which range from single harmful use to consolidated addictive behaviours. Substantial changes have been made based on systematic studies and field work to enhance scientific validity grounded in current evidence and to improve clinical utility and global applicability.

One of the main aims of this classification system is to facilitate the early recognition of the negative health impact of substance use and the provision of prevention and treatment interventions for the different respective care services. Another purpose of the eleventh revision is to strengthen the capacity of WHO member states to monitor the health consequences of substance use at population level with a view to applying global strategies and far-reaching policies and to support the effective planning and development of treatment systems. The concepts and definitions of the problems related to substance use shaped by a public health approach and with the participation of a broad spectrum of health professionals will be more valid and will have a great impact at different levels of the health care system both in terms of identification and management. We also consider that the ICD-11 will be a useful tool

for reducing the treatment gap between those who can benefit from prevention and treatment interventions and those who actually receive them and, over time, for improving the coverage of the different interventions in the field of addictions, including those aimed at new psychoactive substances and recently incorporated behaviours, such as pathological gambling and video gaming disorder.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest with the therapeutic proposals mentioned in this editorial.

References

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5^a edición (DSM-5)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ayuso Mateos, J. L. (2018). The process of preparing the chapter on mental and behavioural disorders of the ICD 11. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 11, 127-129. doi:10.1016/j.rpsm.2018.02.004.
- Choliz, M. & Saiz-Ruiz, J. (2016). Regulating gambling to prevent addiction: more necessary now than ever. *Adicciones*, 28, 174-181. doi:10.20882/adicciones.820.
- Plan de acción de la UE en materia de lucha contra la droga 2017-2020 (2017/C 215/02) C.F.R. (2017).
- Dirección General de Ordenación del Juego. (2017). *Estudio y análisis de los factores de riesgo del trastorno de juego en población clínica española*. Retrieved at <https://www.ordenacionjuego.es/es/estudio-prevalencia>.
- Dolengevich-Segal, H., Rodriguez Salgado, B., Gomez-Arnau Ramirez, J. & Sanchez-Mateos, D. (2015). New Psychoactive Drugs. *Adicciones*, 27, 231-232.
- Dolengevich-Segal, H., Rodriguez Salgado, B., Ballesteros-López, J. & Molina-Prado, R. (2017). Chemsex. An emergent phenomenon. *Adicciones*, 29, 207-209. doi:10.20882/adicciones.894.
- Gonzalez-Martí, I., Fernandez-Bustos, J. G., Contreras Jordan, O. R. & Sokolova, M. (2018). Muscle dysmorphia: detection of the use-abuse of anabolic adrogenic steroids in a Spanish sample. *Adicciones*, 30, 243-250. doi:10.20882/adicciones.853.
- Heinz, A., Daedelow, L. S., Wackerhagen, C. & Di Chiara, G. (2019). Addiction theory matters-Why there is no dependence on caffeine or antidepressant medication. *Addiction Biology*. Advance publication online. doi:10.1111/adb.12735.
- Keeley, J. W., Gaebel, W., First, M. B., Peterson, D. L., Rebello, T., Sharan, P. & Reed, G. M. (2018). Psychotic disorder symptom rating scales: Are dichotomous or multi-point scales more clinically useful?-An ICD-11 field study. *Schizophrenia Research*, 202, 254-259. doi:10.1016/j.schres.2018.07.006.

- Medina-Mora, M. E., Robles, R., Rebello, T. J., Dominguez, T., Martinez, N., Juarez, F., . . . Reed, G. M. (2019). ICD-11 guidelines for psychotic, mood, anxiety and stress-related disorders in Mexico: Clinical utility and reliability. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 19, 1-11. doi:10.1016/j.ijchp.2018.09.003.
- Mensen, V. T., Vreeker, A., Nordgren, J., Atkinson, A., de la Torre, R., Farre, M., . . . Brunt, T. M. (2019). Psychopathological symptoms associated with synthetic cannabinoid use: a comparison with natural cannabis. *Psychopharmacology (Berlin)*. Advance publication online. doi:10.1007/s00213-019-05238-8.
- Mounteney, J., Griffiths, P., Sedefov, R., Noor, A., Vicente, J. & Simon, R. (2016). The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction*, 111, 34-48. doi:10.1111/add.13056.
- World Health Organization. (2013). *Action plan on mental health 2013-2020*. Ginebra.1
- World Health Organization. (2019, (Version : 04 / 2019)). ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Retrieved at <https://www.who.int/classifications/icd/en/>.
- Peterson, D. L., Webb, C. A., Keeley, J. W., Gaebel, W., Ziełasek, J., Rebello, T. J., . . . Reed, G. M. (2019). The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial. *Schizophrenia Research*. Advance publication online. doi:10.1016/j.schres.2019.02.011.
- Poznyak, V., Reed, G. M. & Medina-Mora, M. E. (2018). Aligning the ICD-11 classification of disorders due to substance use with global service needs. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 27, 212-218. doi:10.1017/S2045796017000622.
- Reed, G. M. & Ayuso-Mateos, J. L. (2011). Towards a more clinically useful International World Health Organisation classification of mental disorders. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4, 113-116. doi:10.1016/j.rpsm.2011.04.003.
- Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., . . . Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*, 18, 3-19. doi:10.1002/wps.20611.
- Reed, G. M., Keeley, J. W., Rebello, T. J., First, M. B., Gureje, O., Ayuso-Mateos, J. L., . . . Medina-Mora, M. E. (2018). Clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines for high-burden mental disorders: results from mental health settings in 13 countries. *World Psychiatry*, 17, 306-315. doi:10.1002/wps.20581.
- Reed, G. M., Sharan, P., Rebello, T. J., Keeley, J. W., Elena Medina-Mora, M., Gureje, O., . . . Pike, K. M. (2018). The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry*, 17, 174-186. doi:10.1002/wps.20524.
- Rhumorbarbe, D., Morelato, M., Staehli, L., Roux, C., Jaquet-Chiffelle, D. O., Rossy, Q. & Esseiva, P. (2019). Monitoring new psychoactive substances: Exploring the contribution of an online discussion forum. *International Journal of Drug Policy*. Advance publication online. doi:10.1016/j.drugpo.2019.03.025.
- Robles Garcia, R. & Ayuso-Mateos, J. L. (2019). CIE-11 and the depathologisation of the transgender condition. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12, 65-67. doi:10.1016/j.rpsm.2019.01.002.
- Stein, D. J. & Reed, G. M. (2019). Global mental health and psychiatric nosology: DSM-5, ICD-11, and RDoC. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41, 2. doi:10.1590/1516-4446-2018-4101.
- Wegman, M. P., Altice, F. L., Kaur, S., Rajandaran, V., Osornprasop, S., Wilson, D., . . . Kamarulzaman, A. (2017). Relapse to opioid use in opioid-dependent individuals released from compulsory drug detention centres compared with those from voluntary methadone treatment centres in Malaysia: a two-arm, prospective observational study. *Lancet Global Health*, 5, e198-e207. doi:10.1016/S2214-109X(16)30303-5.

Patterns of alcohol, tobacco, and illicit drug use among transsexuals

Patrones de consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales en personas transexuales

ESTHER GÓMEZ-GIL*, EGLE SIMULIONYTE*, MERCÈ BALCELLS-OLIVERÓ**, MANUEL VALDÉS*,
MANEL SALAMERO*, ANTONIO GUILLAMÓN***, ISABEL ESTEVA****.

* Clínic Institute of Neurosciences, Catalonian Gender Team, I.D.I.B.A.P.S. Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

** Clínic Institute of Neurosciences, Department of Psychiatry, Addictive Disorders Unit. Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ***

Department of Psychobiology. Psychology Faculty. U.N.E.D. Madrid, Spain. **** Andalusian Gender Team,

Department of Endocrinology. Hospital Regional Universitario, Málaga, Spain.

Abstract

This study evaluated the patterns of substance use in a large sample of male-to-female (MtoF) and female-to-male (FtoM) transsexuals. A total of 251 transsexual subjects (163 MtoF and 88 FtoM) attended in the Gender Identity Unit of Catalonia completed self-administrated questionnaires on consumption of alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, opioids, and designer drugs. Results were compared with the general population in Catalonia using data from the National Health Service (EDADES 2013 study). Current consumption of alcohol (70.1%), tobacco (46.2%), and cannabis (16.3%) among transsexuals was similar when compared with men (72.1%, 42.1%, 12.8%) and increased when compared with women (57.6%, 35.2%, 5%); the consumption between MtoF and FtoM subgroups was similar. The use of cocaine was almost ten times more prevalent in the MtoF subgroup than in the FtoM subgroup (1.1%), and in general population (less than 1%). Only a few reported uses of opioids and designer drugs. In conclusion, the substance use among transsexuals, except for the use of cocaine, was similar between MtoF and FtoM subgroups, and resembled the consumption prevalence among men in the general population. The proportion of cocaine consumers in the MtoF subgroup was up to ten times higher than in other subgroups.

Keywords: Transsexual; Transsexualism; Gender Dysphoria; Alcohol use; Consumption patterns; Alcohol; Tobacco; Drugs.

Resumen

Este estudio evalúa los patrones de consumo de sustancias en personas transexuales de hombre a mujer (H-M) y de mujer a hombre (M-H). Un total de 251 personas transexuales (163 H-M y 88 M-H), atendidas en la Unidad de Identidad de Género de Cataluña, completaron un cuestionario autoadministrado sobre el consumo de alcohol, tabaco, cannabis, cocaína, opiáceos y drogas de diseño. Los resultados se compararon con datos del Servicio Nacional de Salud en población general en Cataluña (estudio EDADES 2013). La prevalencia del consumo de alcohol (70,1%), tabaco (46,2%) y cannabis (16,3%) actual en el total de personas transexuales de ambos性es fue similar al de hombres en población general (72,1%, 42,1%, 12,8%) y mayor que la prevalencia en mujeres (57,6%, 35,2%, 5%); no se encontraron diferencias en dicho consumo entre H-M y M-H. El consumo de cocaína en H-M (9,8%) fue casi diez veces más prevalente que en el subgrupo M-H (1,1%) y que en ambos性es en población general (menor del 1%). Sólo unos pocos referían consumo de opiáceos y drogas de diseño. En conclusión, el patrón de consumo de sustancias en personas transexuales, excepto para la cocaína, es similar entre ambos性es, y se asemeja al patrón de consumo masculino en población general. El consumo de cocaína es hasta diez veces mayor en el grupo de mujeres transexuales (H-M) con respecto a los otros grupos.

Palabras clave: Transexual; Transexualismo; Disforia de género; Patrones de consumo; Alcohol; Tabaco; Drogas.

Received: March 2017; Accepted: April 2018.

Send correspondence to:

Esther Gómez Gil. Institut Clínic de Neurociències. Servei de Psiquiatria. Hospital Clínic. Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.
Tel: +34 93 (2275477). Fax: +34 (93) 2275477. E-mail: esgomez@clinic.ub.es / Isabel Esteva de Antonio. Departamento de Endocrinología.
Hospital Regional Universitario. Málaga. Mail: isabelestevadeantonio@gmail.com

Transsexualism (ICD-10, World Health Organization, 1993), gender identity disorder (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000), gender dysphoria (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), or gender incongruence (Drescher, Cohen-Kettenis & Winter, 2012) is a condition in which individuals experience discrepancy between the sex assigned at birth and the gender they identify with, often leading to extensive personal distress (The World Professional Association for Transgender Health (WPATH), 2011). The intensity of gender discrepancy is extreme when using the first two terms (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000; ICD-10, World Health Organization, 1993), and more dimensional when using the recent term of gender dysphoria (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

Despite increasing scientific interest in people with gender dysphoria, their alcohol, tobacco, and illicit drug abuse or consumption habits still lack thorough research. In studies carried out in specialized gender units, data of prevalence of previous alcohol and/or drug abuse varied depending on gender and country: from 11.3% to 50% among male-to-female (MtoF) and from 3.8% to 61.5% among female-to-male (FtoM) transsexuals (Cole, O'Boyle, Emory & Meyer, 1997; De Cuypere, Janes & Rubens, 1995; Gómez-Gil, Trilla, Salamero, Godás & Valdés, 2009; Haraldsen & Dahl, 2000; Hepp, Kraemer, Schnyder, Miller & Delsignore, 2005; Landen, Walinder & Lundstrom, 1998; Verschoor & Poortinga, 1988). Whereas in the Netherlands (Verschoor & Poortinga, 1988), Switzerland (Hepp et al., 2005), and the USA (Cole et al., 1997) it was higher among MtoF than FtoM transsexuals, in Belgium (De Cuypere et al., 1995) and Sweden (Landen et al., 1998) it was higher in the FtoM subgroup; however, none of these differences were found to be statistically significant. A Spanish study of our work group (Gómez-Gil et al., 2009) showed the current prevalence of abuse or dependence among MtoF transsexuals to be higher than among FtoM both for alcohol (10.7% vs. 1.4%) and other substances (14.5% vs. 1.4%).

Data on substance consumption is even more limited than data on abuse in this population. In the USA, data on substance use can be obtained from studies on HIV prevalence and risk behaviors among transgender women (MtoF transgender individuals). A systematic review (Herbst et al., 2008) showed the prevalence of alcohol consumption to be 43.7%, marijuana 20.2%, injected street drugs 12%, and other illicit drugs 26.7%. In later studies the proportion of consumers was similar (Reback & Fletcher, 2014; Santos et al., 2014; Sevelius, Reznick, Hart & Schwarcz, 2009) or even higher (Rowe, Santos, McFarland & Wilson, 2015). In two of them (Reback et al., 2014; Santos et al., 2014) the prevalence of alcohol and illicit drug use among transwomen was found to be higher

than in the general population. A recent Canadian study found higher prevalence of amphetamine and cocaine use among transgenders than in the non-transgender population (Scheim, Bauer & Shokoohi, 2017). Most of these studies, however, did not include transgender men (FtoM transgender individuals) and, as their participants were mainly recruited on the streets, transgender-specific social service agencies, or through respondent-driven sampling, comparisons with studies carried out in clinical settings should be done with caution.

Even less is known about the smoking habits of people with gender dysphoria. In two studies active smokers comprised one third of transgender participants (Conron, Scott, Stowell & Landers, 2012; Shires & Jaffee, 2016); they were also more likely to smoke than the nontransgender individuals with odds ratio of 2.7 (Conron et al., 2012).

The aims of this study were: (1) to evaluate self-reported consumption patterns of alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, opioids, and designer drugs in a large sample of Spanish MtoF and FtoM transsexuals attending a Gender Identity Unit in Catalonia, Spain and (2) to compare this sample with the general population.

Method

Participants

A total of 300 consecutive transsexuals were offered to participate in the study during a psychiatric visit at the Gender Identity Unit of the Hospital Clínic of Barcelona from 2010 to 2014. A written informed consent was obtained from the participants. Transsexualism or gender identity disorder in adulthood or adolescence was diagnosed by two experts on gender identity disorder management, a psychologist and a psychiatrist, using the ICD-10 (World Health Organization, 1993) or the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) criteria. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013).

This study formed part of a larger research project with a focus on psychiatric comorbidity (Gómez-Gil et al., 2009), social distress, anxiety and depression (Gómez-Gil et al., 2012), personality (Gómez-Gil et al., 2013), quality of life (Gómez-Gil, Zubiaurre-Elorza, de Antonio, Guillamon & Salamero, 2014), and sexual quality of life (Bartolucci et al., 2015) of Spanish transsexuals.

Measurements

This was a descriptive cross-sectional study. A researcher-designed questionnaire was used to record information on participants' age, gender, and status of hormone treatment. A Spanish version (Rubio Valladolid, Bermejo Vicedo, Caballero Sanchez-Serrano & Santo-Domingo Carrasco, 1998) of The Alcohol Use Disorders Identification Test

(AUDIT) (Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente & Grant, 1993) was used to assess drinking habits and to detect possible hazardous and harmful alcohol consumption. A cut-off score of 8 was used to detect hazardous drinking, with sensitivity ranging from 81.4% to 90% and specificity from 90% to 94.6% (de Torres et al., 2009; Gomez, Conde, Santana & Jorrin, 2005; Rubio Valladolid et al., 1998). To assess smoking habits a multiple-choice question was used: How many cigarettes do you smoke per day? (I do not smoke; 1-15; 16-25; 26 or more). Finally, a researcher-designed questionnaire assessed the use of other addictive substances. The questionnaire contained four questions aimed at evaluating current use of four types of drugs: (1) Do you consume cocaine? (Yes, No); (2) Do you consume cannabis or its derivatives? (Yes, No); (3) Do you consume designer drugs (ecstasy or liquid ecstasy)? (Yes, No); (4) Do you consume opioids (heroin, morphine, codeine, methadone, tramadol, fentanyl, buprenorphine)? (Yes, No).

Prevalence of alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, ecstasy, and heroin use in the last 30 days among women, men and in the total sample taken from EDADES 2013 survey (data collected between 2013 and 2014) was used to compare the study sample with the general Catalan population (Generalitat de Catalunya Departament de Salut, 2015). EDADES is a household survey that biennially evaluates consumption of alcohol, tobacco and drugs among residents in Spain. Participants are asked by a trained interviewer "In the last 30 days, in how many days have you consumed alcohol [smoked tobacco, consumed cannabis, consumed cocaine]?" and "Have you consumed ecstasy or other designer drugs in the last 30 days?". The Catalonian sample of EDADES 2013 consisted of 2019 male and female individuals aged between 15 and 64 years and was chosen due to a similar time-frame of data collection.

Statistical analysis

Data of our sample were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-version 18. Frequencies, means, and standard deviations were calculated to describe the sample. Data were checked for normality of distribution and outliers. P-values below 0.05 were regarded as statistically significant. To compare quantitative variables the two-sided t-Student test was used. The chi-square test was used to compare the prevalence between MtoF and FtoM participants; Fisher's exact test was used when necessary. Multivariate logistic regression analysis was used to control for age, sex, and hormonal treatment when statistically significant differences were found with the t-Student test. To compare the prevalence of alcohol and illicit drugs use between our sample and the sample of the general Catalan population we used the one-sample two-sided z-test for a population proportion (available online at <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=z-test-1>).

Results

Participants

Of the 300 transsexual subjects who were invited to participate, 22 (7.3%) refused to participate and 27 (9%) were excluded due to incomplete answers on the scale questionnaires. A total of 251 (83.7%) subjects (163 MtoF and 88 FtoM) were finally included (age range 14-63 years, Mean age = 29.9, SD = 10.26). The MtoF subgroup was older than the FtoM subgroup (age range 14-63 years, Mean age = 31.47, SD = 10.91 vs. age range 18-51 years, Mean age = 26.99, SD = 8.23; t(222.76) = 3.656, p < 0.05). Of all the participants, 111 (44.2%) were on hormone treatment at the time of participation in the study. The difference between the proportion of patients being on hormone treatment in the MtoF subgroup (n = 87; 53.4%) and the FtoM subgroup (n = 24; 27.3%) was statistically significant (z = 2.035, p = 0.042). Other socio-demographic characteristics, are described in subsamples of this study. More than 50% of the sample had low educational level and low-qualified jobs (Gomez-Gil et al., 2013; Gomez-Gil et al., 2012).

Patterns of substance use and differences between the MtoF and FtoM subgroups

The only statistically significant difference between the MtoF and the FtoM subgroups was found in cocaine consumption: the percentage of cocaine consumers in the MtoF subgroup was almost ten times higher (Table 1). No statistically significant differences were found between MtoF and FtoM patients (Table 2) neither in the proportions of hazardous or harmful drinkers nor in the average score of the AUDIT (M = 2.6, SD = 3.33 vs. M = 2.52, SD = 3.52). The results of multivariate logistic regression analyses when controlling for age, sex, and hormonal treatment found an association between cocaine consumption and MtoF sex (OR= 7.8; p= 0.05). The model accounted for the 10.5 % of the variance according to Nagelkerke R².

Differences of substance use among transsexual subjects compared with the general Catalan population

Table 1 shows the prevalence of alcohol, tobacco, cannabis, cocaine, opioids, and designer drugs use among the transsexual sample and the general population sample taken from the EDADES 2013 survey. As shown in Table 2, comparisons between total samples showed no statistically significant differences in alcohol consumption but the percentage of tobacco and cannabis consumers was higher among transsexual subjects. However, in comparisons between the subgroups the prevalence of alcohol, tobacco and cannabis use among both MtoF and FtoM transsexuals did not differ when compared with men and was only increased when compared with women.

Even though a statistical comparison was not possible, the use of cocaine in the MtoF subgroup (9.8%) was

Table 1. Prevalence of substance use among male-to-female (MtoF) and female-to-male (FtoM) transsexuals, and in Catalonian general population taken from EDADES 2013 survey (Generalitat de Catalunya Departament de Salut, 2015)

	Total Transsexuals (n=251)	MtoF (n=163)	FtoM (n=88)	Total General Population (n=2019)	Men (n = 1027)	Women (n = 992)
	N (%)	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)
Alcohol consumers (AUDIT Score)	176 (70.1%)	114 (69.9%)	62 (70.5%)	65.0%	72.1%	57.6%
Low-risk drinkers (1–7)	159 (63.3%)	103 (63.2%)	56 (63.6%)			
High risk drinkers (8–19)	15 (6%)	10 (6.1%)	5 (5.6%)			
Probable alcohol dependence (≥20)	2 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.1%)			
Hazardous or harmful drinkers (≥8)	17 (6.8%)	11 (6.7%)	6 (6.8%)			
Tobacco consumers	116 (46.2%)	71 (43.6%)	45 (51.1%)	38.7%	42.1%	35.2%
1-15 per day	89 (76.7%)	52 (73.2%)	37 (82.2%)			
16-25 per day	22 (19%)	16 (22.5%)	6 (13.3%)			
26 or more per day	5 (4.3%)	3 (4.2%)	2 (4.4%)			
Cannabis consumers	41 (16.3%)	24 (14.7%)	17 (19.3%)	8.9%	12.8%	5.0%
Cocaine consumers	17 (6.8%)	16 (9.8%)	1 (1.1%)	1.6%	2.5%	0.7%
Opioids consumers	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (1.1%)	*	*	*
Designer drugs consumers	4 (1.6%)	4 (2.5%)	0 (0%)	0.1%	0.2%	0.1%

Note. * No data available for a comparison

Table 2. Comparison of substance use in male-to-female (MtoF) and female-to-male (FtoM) transsexuals, and in Catalonian men and women population taken from EDADES 2013 survey (Generalitat de Catalunya Departament de Salut, 2015)

	Total Transsexuals vs. Total General Population				MtoF vs. Men		MtoF vs. Women		FtoM vs. Men		FtoM vs. Women	
	MtoF vs. FtoM		<i>x</i> ²	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>
Alcohol consumers	0.007	n.s.	1.7	n.s.	0.6	n.s.	3.2	0.0015	0.3	n.s.	2.4	0.0143
Tobacco consumers	1.32	n.s.	2.4	0.0147	0.4	n.s.	2.2	0.0247	1.7	n.s.	3.1	0.0018
Cannabis consumers	0.883	n.s.	4.1	<0.0001	0.7	n.s.	5.7	<0.0001	1.8	n.s.		**
Cocaine consumers	6.818	0.009		**		**		**		**		**
Opioids consumers	0.351*	n.s.										
Designer drugs consumers	0.301*	n.s.		**		**		**		**		**

Note. *Fisher's exact test was used; ** Comparison not reliable due to low effectives; n.s.: not statistically significant

noticeably more prevalent than among FtoM (nine-times higher) and both men (almost four-times higher) and women (fourteen-times higher) (Table 1).

Discussion

To our knowledge, our study was the first to examine the patterns of substance use in a large transsexual sample of both genders in Catalonia, Spain, and to compare the consumption prevalence with the general population. Evaluating patterns of alcohol, tobacco and illicit drug use among transsexual individuals is important for

making preventive care policies, as substance misuse is associated with other risk factors, such as elevated risk of social exclusion (Hyde et al., 2014; Scheim et al., 2017), involvement in sex work (Sausa, Keatley & Operario, 2007) and HIV infection (Reback et al., 2014; Sausa et al., 2007), especially among MtoF transsexuals.

The proportion of transsexual subjects consuming alcohol, tobacco, cannabis, opioids and designer drugs was surprisingly similar between MtoF and FtoM individuals; it seems that gender dysphoria reduces the gender differences in consumption often observed in the general population in which men tend to consume more substances than women.

The only statistically significant difference was found in cocaine consumption and it was considerably higher in the MtoF subgroup. One of the plausible reasons of this difference in cocaine use could be frequent involvement in sex work among MtoF transsexual in Spain rather than being linked to the sex assigned at birth and the gender identification. In a previous study of our team (Gómez-Gil et al., 2009) 33% of MtoF transsexuals reported current or previous involvement in prostitution and sex-shows. Use of drugs can mitigate the negative emotional impact of sex work and might be required by the customers (Sausa et al., 2007). On the other hand, illicit substances might be used to increase sexual excitation or to decrease the pain threshold (Dolengovich-Segal, Rodríguez-Salgado, Bellesteros-López & Molina-Prado, 2017).

Compared with the scarce data of consumption from the existing literature, transwomen in the USA (Herbst et al., 2008; Reback et al., 2014; Santos et al., 2014; Sevelius et al., 2009) reported less alcohol consumption, yet more use of cannabis than the MtoF subgroup in our study. The consumption of other illicit drugs is impossible to compare due to distinct categories used. The prevalence of tobacco smoking (Conron et al., 2012; Shires et al., 2016) was lower than in our study (36.2% and 27.2% vs. 46.2%). Nevertheless, it must be taken into account that the prevalence of smokers (17.3%) in a nontransgender control group (Conron et al., 2012) was as well lower than in the general Catalan population (38.7%).

Interestingly, when compared by subgroups, the proportion of alcohol, tobacco and cannabis consumers among both MtoF and FtoM transsexuals resembled the prevalence among men and was higher than among women. Even though a statistical comparison was not possible, the prevalence of cocaine use in the MtoF subgroup was remarkably increased when compared with both men and women of the general Catalan population; this increase could be related to the marginal and socioeconomically poor environment of MtoF transsexuals involved in prostitution. Further research is needed to determine the causes of the rather masculine consumption of alcohol, tobacco and cannabis. Identification and understanding of different patterns of consumption would benefit prevention and treatment strategies.

This study has several limitations. First of all, its participants were recruited through a Gender Unit when requiring assessment for diagnosis and treatment. Due to fear of negative consequences on the assistance, the consumption prevalence might be underreported. Secondly, we estimated the current substance use without taking into account the lifetime prevalence of substance dependence or abuse, possibly minimizing the extent of the problem. Moreover, most of the questions used to assess drug consumption did not consider the quantity and the frequency of consumption. Thirdly, we used a control

group from another study for comparisons (EDADES 2013) and the original data files of the control group were not available. Finally, since the participants were attending specialized medical services, it is uncertain whether these results can be applied to those who do not have access to clinical facilities. We hypothesize that transsexuals who have never received medical attention or those who are taking hormones without a prescription may experience poorer quality of life than those attending specialized services. Therefore, the consumption of alcohol, tobacco, and illicit drugs might be underestimated.

In conclusion, the substance use among transsexuals was similar between MtoF and FtoM subgroups, except for the use of cocaine. When compared with the general Catalan population, transsexual subjects resembled men in the use of alcohol, tobacco and cannabis but the prevalence was higher than among women. The proportion of cocaine consumers in the subgroup of MtF was increased when compared with both men and women in the general population. Only a few reported uses of opioids and designer drugs. Further research is needed to investigate the causal relationships of our findings. Considering the risks associated to substance use, any intervention aimed at improving the health of people with gender dysphoria should consider the particular patterns of alcohol, tobacco and illicit drug use.

Acknowledgments

This study was supported by the Spanish Ministerio de Igualdad (MI), Instituto de la Mujer, grant IMG2009-PI040964 (EGG, IE, MS), and Ministerio de Economía e Innovación, grant PSI2014-58004-P (AG and EG-G).

Conflict of interest

No conflict of interest to report.

References

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: APA.
- Bartolucci, C., Gómez-Gil, E., Salamero, M., Esteva, I., Guillamón, A., Zubiaurre, L., ... Montejo, A. L. (2015). Sexual quality of life in gender-dysphoric adults before genital sex reassignment surgery. *The Journal of Sexual Medicine*, 12, 180-188. doi:10.1111/jsm.12758.
- Cole, C. M., O'Boyle, M., Emory, L. E. & Meyer, W. J., 3rd. (1997). Comorbidity of gender dysphoria and other major psychiatric diagnoses. *Archives of Sexual Behavior*, 26, 13-26.

- Conron, K. J., Scott, G., Stowell, G. S. & Landers, S. J. (2012). Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults. *American Journal of Public Health, 102*, 118-122. doi:10.2105/AJPH.2011.300315.
- De Cuypere, G., Janes, C. & Rubens, R. (1995). Psychosocial functioning of transsexuals in Belgium. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 91*, 180-184.
- de Torres, L. A., Rebollo, E. M., Ruiz-Moral, R., Fernández-García, J. A., Vega, R. A. & Palomino, M. M. (2009). Diagnostic usefulness of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) questionnaire for the detection of hazardous drinking and dependence on alcohol among Spanish patients. *European Journal of General Practice, 15*, 15-21. doi:10.1080/13814780902855754.
- Dolengevich-Segal, H., Rodríguez-Salgado, B., Bellesteros-López, J. & Molina-Prado, R. (2017). Chemsex. An emergent phenomenon. *Adicciones, 29*, 207-209. doi:10.20882/adicciones.894.
- Drescher, J., Cohen-Kettenis, P. & Winter, S. (2012). Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *International Review of Psychiatry, 24*, 568-577. doi:10.3109/09540261.2012.741575.
- Generalitat de Catalunya Departament de Salut. (2015). *Informe dels resultats per a Catalunya de l'Enquesta domiciliària sobre alcohol i drogues a Espanya (EDADES) 2013*. Retrieved at <http://drogues.gencat.cat/ca/professionals/epidemiologia/estudes/>.
- Gómez-Gil, E., Gutierrez, F., Cañizares, S., Zubiaurre-Elorza, L., Monràs, M., Esteva de Antonio, I., ... Guillamón, A. (2013). Temperament and character in transsexuals. *Psychiatry Research, 210*, 969-974. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.040.
- Gómez-Gil, E., Trilla, A., Salamero, M., Godás, T. & Valdés, M. (2009). Sociodemographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Archives of Sexual Behavior, 38*, 378-392. doi:10.1007/s10508-007-9307-8.
- Gómez-Gil, E., Zubiaurre-Elorza, L., Esteva de Antonio, I., Guillamón, A. & Salamero, M. (2014). Determinants of quality of life in Spanish transsexuals attending a gender unit before genital sex reassignment surgery. *Quality of Life Research, 23*, 669-676. doi:10.1007/s11136-013-0497-3.
- Gómez-Gil, E., Zubiaurre-Elorza, L., Esteva, I., Guillamón, A., Godás, T., Almaraz, M. C., ..., Salamero, M. (2012). Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology, 37*, 662-670. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.010.
- Gómez, A., Conde, A., Santana, J. M. & Jorrín, A. (2005). Diagnostic usefulness of brief versions of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for detecting hazardous drinkers in primary care settings. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 66*, 305-308.
- Haraldsen, I. R. & Dahl, A. A. (2000). Symptom profiles of gender dysphoric patients of transsexual type compared to patients with personality disorders and healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 102*, 276-281.
- Hepp, U., Kraemer, B., Schnyder, U., Miller, N. & Delsignore, A. (2005). Psychiatric comorbidity in gender identity disorder. *Journal of Psychosomatic Research, 58*, 259-261. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.08.010.
- Herbst, J. H., Jacobs, E. D., Finlayson, T. J., McKleroy, V. S., Neumann, M. S., Crepaz, N. & HIV Aids Prevention Research Synthesis Team. (2008). Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS and Behavior, 12*, 1-17. doi:10.1007/s10461-007-9299-3.
- Hyde, Z., Doherty, M., Tilley, P. J. M., McCaul, K. A., Rooney, R. & Jancey, J. (2014). *The First Australian National Trans Mental Health Study: Summary of Results*. Retrieved at https://www.beyondblue.org.au/docs/default-source/research-project-files/bw0288_the-first-australian-national-trans-mental-health-study—summary-of-results.pdf?sfvrsn=2.
- Landen, M., Walinder, J. & Lundstrom, B. (1998). Clinical characteristics of a total cohort of female and male applicants for sex reassignment: a descriptive study. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 97*, 189-194.
- Reback, C. J. & Fletcher, J. B. (2014). HIV prevalence, substance use, and sexual risk behaviors among transgender women recruited through outreach. *AIDS and Behavior, 18*, 1359-1367. doi:10.1007/s10461-013-0657-z.
- Rowe, C., Santos, G. M., McFarland, W. & Wilson, E. C. (2015). Prevalence and correlates of substance use among trans female youth ages 16-24 years in the San Francisco Bay Area. *Drug Alcohol Depend, 147*, 160-166. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.023.
- Rubio Valladolid, G., Bermejo Vicedo, J., Caballero Sánchez-Serrano, M. C. & Santo-Domingo Carrasco, J. (1998). Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in primary care. *Revista Clínica Española, 198*, 11-14.
- Santos, G. M., Rapues, J., Wilson, E. C., Macias, O., Packer, T., Colfax, G. & Raymond, H. F. (2014). Alcohol and substance use among transgender women in San Francisco: prevalence and association with human immunodeficiency virus infection. *Drug and Alcohol Review, 33*, 287-295. doi:10.1111/dar.12116.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R. & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction, 88*, 791-804.
- Sausa, L. A., Keatley, J. & Operario, D. (2007). Perceived risks and benefits of sex work among transgender women of color in San Francisco. *Archives of Sexual Behavior, 36*, 768-777. doi:10.1007/s10508-007-9210-3.

- Scheim, A. I., Bauer, G. R. & Shokoohi, M. (2017). Drug use among transgender people in Ontario, Canada: Disparities and associations with social exclusion. *Addictive Behaviors*, 72, 151-158. doi:10.1016/j.addbeh.2017.03.022.
- Sevelius, J. M., Reznick, O. G., Hart, S. L. & Schwarcz, S. (2009). Informing interventions: the importance of contextual factors in the prediction of sexual risk behaviors among transgender women. *AIDS Education and Prevention*, 21, 113-127. doi:10.1521/aeap.2009.21.2.113.
- Shires, D. A. & Jaffee, K. D. (2016). Structural discrimination is associated with smoking status among a national sample of transgender individuals. *Nicotine & Tobacco Research*, 18, 1502-1508. doi:10.1093/ntr/ntv221.
- The World Professional Association for Transgender Health (WPATH). (2011). *Standarts of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender Nonconforming People V7*. Atlanta. Retrieved at http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351.
- Verschoor, A. M. & Poortinga, J. (1988). Psychosocial differences between Dutch male and female transsexuals. *Archives of Sexual Behavior*, 17, 173-178.
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO.
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310, 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.

E-cigarettes in airports and on flights: Europe and the US

Cigarrillos electrónicos en aeropuertos y en vuelos: Europa y EEUU

MARÍA JOSÉ LÓPEZ*, **, ***, ****, XAVIER CONTINENTE*, **, ***, ANDREA SOONG*****, FRANCES STILLMAN*****, LAURA ZHENG*****, ESTHER GARCIA-ESQUINAS**, *****, YUANJIE PANG******, ANA NAVAS-ACIEN******, *****.

* Servei d'Avaluació i Mètodes d'Intervenció, Agència de Salut Pública de Barcelona. ** CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). *** Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau). **** Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra. ***** Department of Health, Behavior & Society, Institute for Global Tobacco Control, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. ***** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid- IdiPaz. ***** Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. ***** Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

Abstract

Background. While progress has been made to create smoke-free airports, sales of e-cigarettes at airports and airplanes and the presence of advertisements might detract from these smoke-free policies. The objective of this study is to describe the presence of policies, advertising, sales and use of e-cigarettes in airports and on flights in Europe and the US.

Methods. A cross-sectional study was conducted between March-May, 2014. The study included 21 large and mid-sized airports of Europe and the US as well as 19 flights. A standardised protocol was used to observe points of sales and advertisements and to collect information on the implementation of policies on e-cigarette use. In addition, a series of questions were developed to obtain policy details from airport personnel and flight attendants.

Results. Retail outlets selling e-cigarettes in airports were present in approximately 20% and 40% of the observed pre and post-security areas, respectively. In post-security, 27.8% of the airport staff reported that the use of e-cigarettes indoors was not allowed, 22.2% reported that they did not know, 27.8% reported that it was only allowed in the smoking room, and 22.2% reported that it was allowed anywhere. Smoking ban announcements were made on all flights. However, only 15.8% of the flights made a specific announcement regarding the ban of using e-cigarettes.

Conclusions. In light of our results, it seems necessary to reinforce in-flight e-cigarette smoking ban announcements and to instruct airport employees about the existence of e-cigarette smoking policies. Furthermore, airports themselves should also be encouraged to adopt smoke-free policies.

Key words: Electronic cigarettes; Advertisements; Points of sale; Airports; Aircraft.

Resumen

Antecedentes. Pese a los avances en las políticas libres de humo en los aeropuertos, las ventas de cigarrillos electrónicos en aeropuertos y aviones y la presencia de publicidad pueden suponer un paso atrás en la implementación de dichas políticas. El objetivo de este estudio es describir la presencia de políticas, publicidad, ventas y el uso de cigarrillos electrónicos en aeropuertos y en vuelos de Europa y los EE.UU.

Métodos. Estudio transversal realizado entre marzo y mayo del año 2014. El estudio incluyó 21 aeropuertos grandes y medianos de Europa y los EE.UU., así como 19 vuelos. Se utilizó un protocolo estandarizado para observar puntos de venta y publicidad y se recogió información sobre la implementación de políticas sobre el uso de cigarrillos electrónicos. Además, obtuvo información más detallada del personal del aeropuerto y de los asistentes de vuelo sobre las políticas de uso de cigarrillo electrónico.

Resultados. Los puntos de venta de cigarrillos electrónicos en los aeropuertos estaban presentes en aproximadamente el 20% y el 40% de las áreas observadas antes y después del control de seguridad, respectivamente. Después del control, el 27,8% del personal del aeropuerto declaró que no estaba permitido el uso los cigarrillos electrónicos en el interior, el 22,2% declaró que no sabía si se podían usar, el 27,8% declaró que sólo estaba permitido en el área de fumadores y el 22,2% declaró que se podía fumar en cualquier parte. Todos los vuelos anunciaron la prohibición de fumar. Sin embargo, sólo el 15,8% de los vuelos específicamente anunció la prohibición de usar cigarrillos electrónicos.

Conclusiones. Nuestros resultados muestran que sería necesario reforzar los avisos de prohibición del uso de cigarrillos electrónicos durante los vuelos y de instruir a los empleados del aeropuerto sobre la existencia de políticas sobre el uso de cigarrillos electrónicos. Además, también se debería promover políticas libres de humo sin excepciones en todos los aeropuertos.

Palabras clave: Cigarrillos electrónicos; Publicidad; Puntos de venta; Aeropuerto; Vuelo.

Received: July 2017; Accepted: February 2018.

Send correspondence to:

María José López. Evaluation and Intervention Methods Service, Public Health Agency of Barcelona. Pl. Lesseps, 1, 08023, Barcelona, Spain.
E-mail: mjlopez@aspb.cat.

Electronic cigarettes (e-cigarettes) are battery-operated products designed to turn nicotine and other chemicals into vapor and particles. There has been some controversy regarding different issues, such as the efficacy of their use as a tool for smoking cessation and harm reduction, or their marketing and advertisement and their use in public places (Grana, Bechnowitz & Glantz, 2014a). Despite the recent increase in popularity, only limited data is available on their safety (Maylor, 2014). In addition to potential health effects (Grana et al., 2014a), e-cigarette use in non-smoking areas might also undermine smoking denormalisation efforts (Tan, Bigman & Sanders-Jackson, 2015).

A recent study conducted in 34 major international airports showed that airports represent a public and occupational space that is often overlooked in smoke-free policies (Stillman, Soong, Kleb, Grant & Navas-Acien, 2015b). According to another study carried out in the same 21 airports studied in this paper, tobacco advertising, promotion, and sponsorship are widespread and might be associated with outdoor smoking (Soong et al., 2016). While progress has been made to create smoke-free airports, the widespread sales of tobacco products including e-cigarettes and the presence of advertisements detract from these smoke-free policies. Millions of passengers pass through airports yearly and the unrestricted sales and promotion of these products does pose a public health issue.

No studies to date have reported data on the use of e-cigarettes nor the sales, marketing and promotion of these products in airports. Stillman et. al. (2015b) reported confusion among flight attendant and passengers about e-cigarette use during flights but did not include any further information concerning airline policy or approach to these products. The objective of this study is to describe the presence of policies, advertising, sales and use of e-cigarettes in airports and on selected flights in Europe and the US.

Methods

A cross-sectional observational study was conducted in March-May 2014. 21 large and mid-sized airports of Europe (N=11) and the US (N=10), as well as 19 flights between these airports, were selected on a convenience basis.

We used a standardized protocol to observe points of sales and advertisement and gathered information concerning presence or absence of policy regarding e-cigarette use. A checklist of observational variables for airports and flights was designed and tested at one airport in Europe (Madrid Barajas) and one airport in the US (Baltimore Washington International). In addition to the observational variables collected, a series of questions were developed

to obtain policy details from airport personnel and flight attendants. Data collectors were trained on study procedure.

The following variables were collected in both pre-security and post-security areas of the studied airports: presence of points of sales and e-cigarette advertising. In addition, data collectors asked airport personnel located in both areas the following open-ended question: "Where can I use e-cigarettes?". The observational variables collected during flights between airports were: presence of tobacco and e-cigarette control policies, presence of e-cigarette advertisements (either through audio announcements or through duty-free magazines), and duty-free tobacco and e-cigarette sales. Additionally, data collectors asked flight attendants the following questions: "Can I use e-cigarettes in the flight?" and "Have you ever seen someone using an e-cigarette during a flight?"

The Institutional Review Board at the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health approved all study protocols and materials. A descriptive analysis according to airport location (Europe/USA) was carried out.

Results

Retail outlets for e-cigarettes were present in approximately 20% and 40% of the pre- and post-security areas, respectively. Pre-security, 50% of the airport staff reported that using e-cigarettes was not allowed, 37.5% reported they did not know and 12.5% reported it was only allowed in the smoking room. Post-security, 27.8% of the airport staff reported it was not allowed to use e-cigarettes indoors, 22.2% reported they did not know, 27.8% reported it was only allowed in the smoking room, and 22.2% reported it was allowed anywhere (Table 1).

Smoking ban announcements were made on all flights. However, only 15.8% of the flights made a specific announcement regarding the ban of using e-cigarettes. There were no in-flight announcements or advertisements of e-cigarettes in airlines magazines. All the flight attendants said that using e-cigarettes was banned during the flight, but 26.3% reported having ever seen someone using e-cigarettes in-flight (Table 1).

Discussion

The results of the study show that points of sale of e-cigarettes are more common in the post-security area (40%) than in the pre-security area (20%). We also found substantial heterogeneity regarding where e-cigarettes are allowed among the different airports studied. Furthermore, a high percentage of airport staff did not seem to know the e-cigarette policy of the airport where they were working. There were announcements of in-flight smoking policies in all flights studied. However, the spe-

cific e-cigarette policy was announced only in 15% of the flights. All the flight assistants reported that the use of e-cigarettes was not allowed, although 1 out of 4 flight attendants reported having ever seen at least one passenger trying to use one.

Marketing for e-cigarettes often describes them as emitting only “harmless water vapor.” (Grana & Ling, 2014c). This message is frequently coupled with claims that they can be used anytime and anywhere (Grana, Ling, Benowitz & Glantz, 2014b). In this sense, a study carried out in 2011 showed that 88% of e-cigarette websites claimed that e-cigarettes could be smoked anywhere, including smoke-free

environments (e.g., bars and airplanes) (Grana & Ling, 2014c). This type of marketing combined with the fact that, according to our data, specific e-cigarette policy on board is infrequently announced, could result in a misunderstanding by e-cigarette users, who may believe that e-cigarette use is allowed during a flight. This fact could explain why one fourth of flight attendants had seen at least one passenger trying to use e-cigarettes in-flight. In a previous study (Stillman, Soong, Zheng & Navas-Acien, 2015a), this percentage was even higher, with almost 50% of flight attendants reporting ever seeing e-cigarette use on a flight or an airport.

Table 1. *E-cigarette policy, use, sales and advertisement in European and US airports and flights, 2014.*

	Europe (N = 11) ^a	USA (N = 10) ^a	Total (N = 21) ^a
	% (n)	% (n)	% (n)
AIRPORTS			
Pre-security area			
E-cigarette points of sale	36.4 (4)	0.0 (0)	21.1 (4)
E-cigarette promotions or advertisements	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Answers to the question “where can I use e-cigarettes in the pre-security area?” ^b			
Not allowed indoors	36.4 (4)	80.0 (4)	50.0 (8)
In a smoking room	18.2 (2)	0.0 (0)	12.5 (2)
Anywhere	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Do not know	45.4 (5)	20.0 (1)	37.5 (6)
Post-security area			
E-cigarette points of sale	36.4 (4)	44.0 (4)	38.1 (8)
E-cigarette promotions or advertisements	10.0 (1)	11.1 (1)	10.5 (2)
Answers to the question “where can I use e-cigarettes in the post-security area?” ^b			
Not allowed indoors	10.0 (1)	50.0 (4)	27.8 (5)
In a smoking room	30.0 (3)	25.0 (2)	27.8 (5)
Anywhere	30.0 (3)	12.5 (1)	22.2 (4)
Do not know	30.0 (3)	12.5 (1)	22.2 (4)
FLIGHTS			
Announcement of in-flight smoking policy	100.0 (11)	100.0 (8)	100.0 (19)
Announcement of in-flight e-cigarette policy	9.1 (1)	25.0 (2)	15.8 (3)
Announcement of tobacco products	100.0 (11)	100.0 (8)	100.0 (19)
Announcement of e-cigarette sales/e-cigarette advertisement in airline magazine	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Tobacco products/e-cigarettes visible in duty free cart	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
E-cigarettes can be used in-flight ^c	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
The flight attendant has ever seen passengers using an e-cigarette in-flight ^c	27.3 (3)	25.0 (2)	26.3 (5)

Note. ^aMissing values were excluded from the analysis in each variable; ^bReported by the airport staff; ^cReported by the flight attendant.

In Europe, The Tobacco Products Directive (2014/40/EU) entered into force on 19 May 2014 and became applicable in EU countries on 20 May 2016. Among other measures, the directive bans promotional and misleading elements on tobacco products, e-cigarettes and herbal products for smoking and sets out safety, quality and notification requirements for electronic cigarettes (Tobacco Products Directive, 2014). In 2012, the International Air Transport Association (IATA) recommended prohibiting the use of e-cigarettes on board aircraft. Later, in May 2015, IATA extended the recommendation to encourage airlines to widely communicate their e-cigarette policy to passengers (IATA, 2016). In October 2015, the US Department of Transportation prohibited passengers from carrying e-cigarettes in checked baggages and charging these devices on board for safety reasons (Federal Register, 2015). In March 2016, a rule banning the use of e-cigarettes on board of all flights of US was announced. Policies about the use of e-cigarettes in airports vary across countries. In 2014, according to a report of the American nonsmokers' rights foundation, 23 of the 35 busiest US airports (6 out of 10 of the US airports evaluated in our study) included e-cigarettes in smoking policies. It is important to notice that in Europe, more than 30% of the time we asked staff about e-cigarettes, they did not know if using e-cigarettes was allowed or not. These data show that policies are not clear regarding the use of e-cigarettes in airports, and there is an important lack of knowledge among the staff that is in charge of informing the passengers as well as enforcing the airport policies.

One of the potential limitations of the study is the convenience sampling approach used. Although the study gathers information about airports in Europe and the US, the situation could be very different in other areas of the world, where tobacco control policies are less developed than in Europe or the US. Among the strengths, it is important to consider that this is the first study that provides evidence of policies, advertising, sales and use of e-cigarettes on flights and airports. Furthermore, all the variables were systematically collected by trained researchers, minimizing a potential instrumental bias regarding the data collected. In addition, the study gathered information from more than 20 airports in Europe and the US.

In light of our results, it seems necessary to reinforce in-flight e-cigarette smoking ban announcements and to instruct the airport employees about the existence of e-cigarette smoking policies. Furthermore, airports themselves should also be encouraged to adopt policies to protect all persons who work or use their facilities (Grana et al., 2014a; Stillman et al., 2015b). Banning the use of e-cigarettes in airports and flights will help to ensure the compliance with smoke-free laws and reduce the exposure to aerosols among passengers, crewmembers and airport employees.

Acknowledgements

The work was supported by grant number 108594 from the Flight Attendant Medical Research Institute (FAMRI) to the Johns Hopkins FAMRI Center of Excellence. The funder had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of data, writing of the report, nor in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interests

None declared.

References

- Federal Register. (2015). Rules and regulations. Retrieved at <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-10-30/pdf/2015-27622.pdf>.
- Grana, R., Benowitz, N. & Glantz, S.A. (2014a). E-Cigarettes A Scientific Review. *Circulation*, 129, 1972–1986. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
- Grana, R.A., Ling, P.M., Benowitz, N. & Glantz, S. (2014b). Electronic Cigarettes. *Circulation*, 129, e490–e492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008545.
- Grana, R.A. & Ling, P.M. (2014c). "Smoking Revolution": A Content Analysis of Electronic Cigarette Retail Websites. *American Journal of Preventive Medicine*, 46, 395–403. doi:10.1016/j.amepre.2013.12.010.
- IATA. (2016). Guidance on electronic cigarettes. Retrieved at <https://www.iata.org/whatwedo/safety/Documents/IATA-Guidance-on-Electronic-Cigarettes.pdf>.
- Mayor, S. (2014). E-cigarettes cause indoor air pollution and inflammation, German study shows. *British Medical Journal*, 348, g467. doi:10.1136/bmj.g467.
- Soong, A., Navas-Acien, A., Pang, Y., Lopez, M.J., Garcia-Esquinas, E. & Stillman, F.A. (2016). A Cross-Sectional Study of Tobacco Advertising, Promotion, and Sponsorship in Airports across Europe and the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, pii: E959. doi:10.3390/ijerph13100959.
- Stillman, F.A., Soong, A., Zheng, L.Y. & Navas-Acien, A. (2015a). E-cigarette use in air transit: self-reported data from US flight attendants. *Tobacco Control*, 24, 417-418. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051514.
- Stillman, F.A., Soong, A., Kleb, C., Grant, A. & Navas-Acien, A. (2015b). A review of smoking policies in airports around the world. *Tobacco Control*, 24, 528–531. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051364.
- Tan, A.S.L., Bigman, C.A. & Sanders-Jackson, A. (2015). Sociodemographic correlates of self-reported exposure to e-cigarette communications and its association with public support for smoke-free and vape-free policies: results from a national survey of US adults. *Tobacco Control*, 24, 574–581. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051685.

European Union. (2014). Tobacco Products Directive (2014/40/EU). Retrieved at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf.

Banned substances and their incidence: A retrospective view of the national laboratory of prevention and doping control of Mexico

Sustancias dopantes y su incidencia: una visión retrospectiva del laboratorio nacional de prevención y control del dopaje de México

KARINA MERCADO SOBERANES*, EVANGELINA CAMACHO FRÍAS*, LEONARDO RODRÍGUEZ BALANDRÁN*, MARTHA ELENA RODRÍGUEZ FERMÁN*, NANCY MENDOZA MÉNDEZ*, BENJAMÍN VELASCO-BEJARANO*, **.

*Laboratorio Nacional de Prevención y Control del Dopaje, Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte, Camino Sta. Teresa # 482, Col. Peña Pobre Delegación Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14060, México.

**Sección de Química Orgánica, Departamento de Ciencias Químicas Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1 de Mayo, S/N, Col. Sta. Ma. Las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, C.P. 54740, México.

Abstract

The use of banned substances to increase athletes' performance has been a scourge in international sport. In this sense, the World Anti-Doping Agency (WADA-AMA) has implemented a series of standards that harmonize the fight against doping. In particular, accredited WADA-AMA laboratories play an important role in the eradication of sports doping. This report shows the data obtained in the National Laboratory of Prevention and Control of Doping (LNPCD-CONADE) according to the incidence of Adverse Analytical Findings (AAF) in the 2009-2015 interval, which were obtained from the analysis of a total of 18,085 biological doping-control samples. The distribution of samples was analyzed as a function of gender, type of sport either in competition or out of competition, as well as the prevalence of AAF during the period of time analyzed and the relation regarding group of doping substance and type of sport. The data presented here were compared with those reported worldwide by the WADA-AMA and it was observed that in the cases of substances of the S1 group, the percentage reported by the LNPCD-CONADE is higher than the one reported worldwide. The opposite was observed for AAF presented by some substance from Groups S6 and S8. Likewise, a higher prevalence in the use of doping substances by male athletes (75%) is observed compared to that observed in female athletes (25%). The sports with the highest number of AAF detected in the laboratory were baseball, cycling, and athletics.

Keywords: Anti-Doping Control; Banned substances; National Antidoping Laboratory-CONADE; ISO/IEC-17025.

Resumen

El uso de sustancias para incrementar el desarrollo deportivo de atletas ha sido un flagelo en el deporte internacional. En este sentido la Agencia Mundial Antidopaje (WADA-AMA) ha implementado una serie de estándares que permiten armonizar la lucha contra el dopaje desde diferentes aristas. Particularmente los laboratorios acreditados por la WADA-AMA forman parte importante en la erradicación de dopaje deportivo. En este informe se muestran los datos obtenidos en el Laboratorio Nacional de Prevención y Control del Dopaje (LNPCD-CONADE) de acuerdo a la incidencia de Resultados Analíticos Adversos (RAA) en el periodo 2009-2015, los cuales fueron obtenidos del análisis de un total de 18,085 muestras biológicas de control antidopaje. Se hace un análisis de la distribución de muestras de acuerdo al género, tipo de deporte ya sea en competición o fuera de competición, así como de la prevalencia de RAA durante el periodo de tiempo analizado y la relación respecto al grupo de sustancia dopante y tipo de deporte. Los datos aquí presentados se compararon con los disponibles en la página electrónica de la WADA-AMA y se observó que en los casos de sustancias del grupo S1 es más alto el porcentaje que se reporta por el LNPCD-CONADE que el reportado a nivel mundial, caso contrario se determinó para RAA que presentaron alguna sustancia del grupo S6 y S8. Así mismo se observa una mayor prevalencia en el uso de sustancias dopantes por atletas masculinos (75%) comparado con el 25 % observado en atletas femeninos. Los deportes con mayor número de RAA detectados en el laboratorio fueron béisbol, ciclismo y atletismo.

Palabras clave: Control antidopaje; Sustancias dopantes; Laboratorio Nacional de Prevención y Control del Dopaje-CONADE; ISO/IEC-17025.

Received: August 2017; Accepted: January 2018.

Send correspondence to:

Benjamín Velasco-Bejarano. Laboratorio Nacional de Prevención y Control del Dopaje, Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte, Camino Sta. Teresa # 482, Col. Peña Pobre Delegación Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14060, México. E-mail: qfbbevebe@gmail.com.

Doping in sports is considered as the use of a substance or physical method that artificially increases an athletes' physical capacity. Accordingly, the World Anti-Doping Agency (WADA-AMA) was created at the end of 1999 in order to organize and manage the efforts aimed at the prevention of doping in sports. Since its inception, this agency published a document called the International Standard for Laboratories (ISL) (WADA-AMA, ISL, 2009, 2012, 2015) to harmonize the analysis of biological samples of doping control in its accredited laboratories. Before the creation of the WADA-AMA, several countries already possessed a laboratory acknowledged by the medical commission of the International Olympic Committee (IOC) to perform this type of analysis. Subsequently, these laboratories were accredited under the ISL issued by the WADA-AMA. Hemmersbach (2008) presented some historical data of the anti-doping laboratories to date. Other authors have described the impact and implications of sports doping in society and the sports community (Ramos, 1999; Catlin, Fitch & Ljungqvist, 2008; Dvorak, Saugy & Pitsiladis, 2014; Atienza, López & Pérez, 2014; Smith & Stewart, 2015). At this time, Mexico had a laboratory designed to meet the needs of analysis of biological samples for doping control of Mexican athletes, so the National Commission of Physical Culture and Sports (CONADE), the governing body of sports policies in Mexico, aimed its efforts at obtaining international accreditation of its laboratory under the standard of the WADA-AMA (WADA-AMA, ISL, 2009, 2012, 2015). In this sense, Mexico joined the international convention against the use of doping in sport, promoted by the UNESCO. In the year 2007, it reaffirmed its commitment to this cause, ratifying it through a decree published in 2007 in the Official Journal of the Federation (DOF, 2007), and conclusively supporting the accreditation of its laboratory.

In 2009, the National Laboratory of Prevention and Control of Doping of Mexico (LNPCD-CONADE), in collaboration with the Catalonian Anti-doping Laboratory Fundació Institut Mar D'Investigacions Mèdiques (IMIM) of Barcelona, Spain, a laboratory accredited by the WADA-AMA, began, in an organized fashion, the implementation of a quality management system based on ISO/EC-17025 standard, an indispensable requirement for the accreditation of the WADA-AMA at that moment. The preparations for the celebration of the 16th Pan American Games 2011, which would be held in October in the city of Guadalajara, Jalisco, Mexico, had already begun. Thus, the LNPCD-CONADE along with the Catalonian Anti-doping Laboratory, were responsible for the analysis of the biological samples of doping control of this important event in the form of satellite laboratory referred to in the ISL (WADA-AMA, ISL, 2009, 2012, 2015).

Later, in November, 2012, the LNPCD-CONADE obtained the accreditation of its standard quality manage-

ment system under the norm NMX-EC-17025-IMNC-2006 (IMNC, 2006), by the Mexican Accreditation Entity, A.C. (EMA). Finally, in June 2013, after passing all the technical exams, having an organizational chart according to international standards and complying with all the requirements of the WADA-AMA, the LNPCD-CONADE received international accreditation. Therefore, the purpose of this descriptive study is to present the incidence of the doping agents used by athletes from the results generated by the analysis of biological samples of doping control delivered to the LNPCD-CONADE during the period of 2009 to 2015. The athletes' names are not presented because the delivered formats for doping control lack this data. Thus, reference is made only to the sport type (Olympic or non-Olympic), gender, and detected doping substance according to the classification used by the WADA-AMA (WADA-AMA, PL, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015), data were compared with the available information in the electronic portal of the WADA-AMA during the same time interval (WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015). Importantly, the doping controls were randomly selected, so the entire universe of athletes is not included in every year for evaluation.

Methods

In this study, we only considered the analysis results obtained from 18,085 biological samples of urine received during the interval between 2009 and 2015. These samples, according to the ISL published by the WADA-AMA (WADA-AMA, ISL, 2009, 2012, 2015), were classified as samples in competition (SIC) or samples out of competition (SOC) (WADA-AMA, SCP 2006).

The urine samples were collected by doping control officers (DCO), staff external to the laboratory, who are responsible for the collection, transfer, and custody of the samples until their delivery to the laboratory as indicated by the WADA-AMA in its SCP document (WADA-AMA, SCP, 2006). Samples were collected throughout the year and are not dependent on the seasonal period, gender, age, sport or sports federation.

All the samples were received and registered for distribution and initial screening analysis using the internal operation analytical methods, which are validated in accordance with applicable international standards, as well as with the scientific information available at the time (Arnedo, Ricarte, Martínez & Salvador, 1998; Mareck, Geyer, Opfermann, Thevis & Schänzer, 2008; Kickman & Cowan, 2009; Sottas, Robinson, Rabin & Saugy, 2011; Botrè, De la Torre & Mazzarino, 2016). In addition, the indications referred to in different technical documents and guides issued by the WADA-AMA, (WADA-AMA, TD DL, 2010, 2012, 2013, 2014; WADA-AMA, EAAS, 2004-2014; WADA-AMA, IRMS, 2014; WADA-AMA, IDCR, 2010, 2013, 2015;

WADA-AMA, D-MRPL, 2009, 2010, 2012, 2014, 2015; WADA-AMA, NAND, 2004; WADA-AMA, TD-EPO, 2009, 2013, 2014; WADA-AMA, LDOC, 2009; WADA-AMA, ICOC, 2009) were followed in order to detect doping substances or their metabolites or markers as described in the list of banned substances and methods, which the WADA-AMA publishes at the beginning of every year (WADA-AMA, PL, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015). Initial screening for detection of luteinizing hormone (LH) and of chorionic gonadotrophin (hCG) was performed using the analytical equipment Axym and COBAS e411. The confirmation of a suspicious sample, that is, initial screening detects the possible presence of a doping substance or its metabolites or markers according to the above mentioned list, was performed using specific analytical methods developed for each type of substance.

According to the technical documents of the WADA-AMA, substances classified with a cut-off threshold (WADA-AMA, TD-DL, 2010, 2012, 2013, 2014) were quantified and confirmed prior to the issuance of the analytical result. Regarding the rest of the substances that are not included in this category, their mere presence at a limit of acceptable detection in a urine sample constitutes an AAF. All samples, regardless of their outcome, were reported to the respective applicant agency, through the procedure implemented by the laboratory and, since 2013, they are reported through the Anti-Doping Administration and Management System (ADAMS) of the WADA-AMA.

Results

Table 1 presents a description of the analytical equipment currently possessed by the LNPCD-CONADE, as well as the group of doping substances that were detected in each case according to the list of banned substances and methods issued by the WADA-AMA (including parent substances, their metabolites or markers). These equipments were mostly acquired during the time interval analyzed herein.

As mentioned previously, 18,085 analytical results of urine samples were included in this study. Figure 1 shows the number of samples received per year in the period of 2009-2015. Urine samples from 48 different sports disciplines classified as Olympic and non-Olympic were analyzed. Since blood samples were not received before 2015, resultant data is not included in this report, nevertheless, some samples were analyzed upon request by the organizing committee of the 22nd Central American and Caribbean Games in 2014, when the LNPCD-CONADE performed the analysis of the samples obtained during this event. Figure 1 shows a continuous and substantial increment on the number of samples received since the accreditation granted by WADA-AMA.

Table 1. LNPCD-CONADE analytical equipment.

Analytical equipment	Number of instruments	Substance group detected
CG-EM (GC-MS)	10	S1, S3, S6, S7, S8
CG-DNF (GC-NPD)	3	S6, S7
CL-ES (LC-MS)	7	S1, S3, S4, S5, S6, S7, S9, P2
CLAP-ADD (HPLC-DAD)	1	S1
CG-C-EMRI (GC-C-IRMS)	2	S1
CG-EM 3Q (GC-MS 3Q)	2	S1
Luminometer tubes	1	S2
Flow cytometer	1	S2
Immunoassay (IMMULITE 1000, COBAS e411, Advia Centaur XP)	3	S2

Note. *S1: anabolic agents; S2: peptide hormones, growth factors, related and mimetic substances; S3: β-2 agonists; S4: hormonal and metabolic modulators; S5: diuretics and masking agents; S6: stimulants; S7: narcotics; S8: cannabinoids; S9: glucocorticosteroids; P2: β-blockers.

Figure 2 shows the total of AAF reported per year by the LNPCD-CONADE, regardless of the group of substances detected, for both Olympic and non-Olympic sports. We noted that the percentage of AAF was higher in non-Olympic sports in most of the years that were included in this study (*i.e.* American football, power lifting, body-building, and Ju-Jitsu among others).

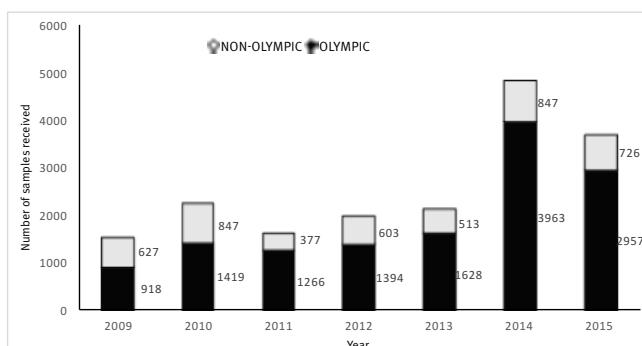


Figure 1. Total of urine specimens received during the 2009-2015 period, organized by type of sport.

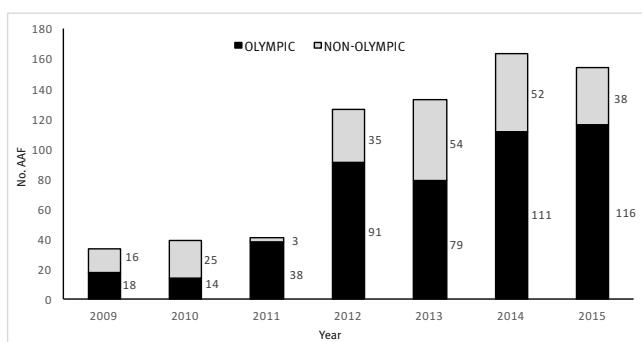


Figure 2. Total of informed AAF during the 2009-2015 for Olympic and non-Olympic sports.

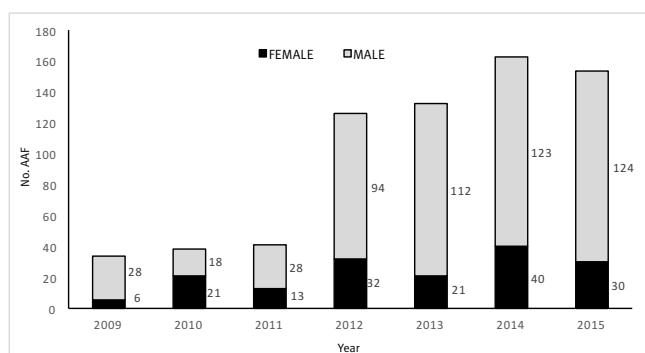


Figure 3. Total of informed AAF during the 2009-2015 as a function of male and female gender.

In the case of the total of AAF distributed by gender presented in Figure 3, we note that the incidence in males is greater than in females, we do not present a distribution by type of substance related to the athletes' gender.

Table 2 presents the total percentage of AAF per year reported by the LNPCD-CONADE as well as the annual percentage rate of AAF reported worldwide on the WADA-AMA website. In this regard, we noted that the percentage reported by the Mexican laboratory each year is above the percentage reported by the WADA-AMA.

From the conjoint analysis of the 18,085 samples included, it was determined that the percentage of AAF report-

Table 2. Percentage of adverse analytical findings (AAF) reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 period.

Type of sport	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Olympic	2.0	1.0	3.0	6.5	4.9	2.8	3.9
Non-Olympic	2.6	3.0	0.80	5.8	9.0	6.1	5.2
WADA-AMA*	0.90	0.90	1.0	0.99	0.97	0.77	0.83

Note.*Percentage of AAF, informed by the WADA-AMA on its website, only for Olympic sports.

Table 3. Distribution of AAF by group of doping substances, during the 2009-2015 period.

Group	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Cumulative total n (%)
								n (%)
S1	18	15	30	90	109	132	141	535 (75.54%)
S2	-	-	-	-	-	1	-	1 (0.14%)
S3	1	-	-	-	-	-	-	1 (0.14%)
S4	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.14%)
S5	2	13	2	5	3	13	4	42 (6.09%)
S6	6	6	7	17	17	9	4	66 (9.57%)
S7	-	1	-	-	-	1	-	2 (0.29%)
S8	6	3	-	12	2	-	-	23 (3.33%)
S9	1	1	2	2	2	6	4	18 (2.61%)
P2	-	-	-	-	-	1	-	1 (0.14%)
TOTAL PER YEAR	34	39	41	126	133	163	154	690

ted by the LNPCD-CONADE was 3.8%. To provide more detailed information, Table 3 presents the data organized by year according to the group of substances detected. It is important to note that before July 2013 none of the released results by the laboratory had international validity. Nevertheless, they were recognized by the National Anti-Doping Committee of Mexico and the involved sports federation.

According to the list of banned substances and methods issued by the WADA-AMA, four groups of doping substances showed the highest incidence and they correspond to the following groups: S1 Anabolic agents (535 AAF), S5 Diuretics (42 AAF), S6 Stimulants (66 AAF), and S8 Cannabinoids(23 AAF). Each one will be discussed in detail in this document.

Anabolic agents (Group S1)

The presence of substances within Group S1 (WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015) were the most frequently detected by the LNPCD-CONADE during the period of time analyzed herein. Figure 4 shows a percentage of AAF in this group reported by the LNPCD-CONADE, during the 2009-2015 period compared with the total AAF reported worldwide by the WADA-AMA. Particularly, in 2015, 92% of all the AAF reported by the LNPCD-CONADE to clients corresponded to substances included in this group, of which several authors had already published analytical methods for its identification (Donike, 2011; Delgadillo et al., 2012; Saugy, Lundby & Robinson, 2014; Thevis, Kuuranne, Geyer & Schänzer, 2017; Avella & Medellín, 2012). This shows that anabolic agents are still the most frequently used substances by athletes to increase their athletic performance, at least in the universe of outcomes studied. This kind of substances are used to increase muscle mass, therefore, strength, and they are usually detected by gas chromatography coupled with mass spectrometry after derivatization of the molecule. Recent studies carried out by González-Martí et al. (González-Mar-

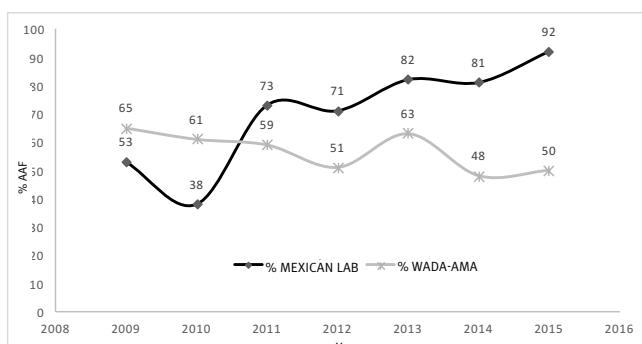


Figure 4. Percentage AAF reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 period due to the presence of substances of Group S1 anabolic agents vs. percentage of AAF reported by the WADA-AMA in the same period.

tí, Fernández-Bustos, Contreras, & Sokolova, 20185690) in a Spanish population of bodybuilders athletes and weightlifters with muscle dysmorphia, showed that at least 50% of them usually consume anabolic androgenic steroids to treat this issue.

Of the 535 AAF, 11.03% corresponded to the presence of Nandrolone, meanwhile, Boldenone was detected in 2.62%; Stanozolol and its metabolites were identified in 4.67% of the samples and Clenbuterol was detected in 77.57%. Etiocolanolone, Epimetendiol, Drostanolone, Metandrolone, Danazol, Androsterone, Nandrosterone, Methandienone, Methyltestosterone, Oxandrolone, Gestrinone, Epitrenbolone, Mesterolone and Methenolone constituted 4.11% of the AAF altogether.

Figure 4 shows that the percentages of AAF for Group S1 substances reported by the LNPCD-CONADE are higher than those reported by the WADA-AMA.

Diuretics and masking agents (Group S5)

Figure 5 shows the percentage of AAF due to the presence of Group S5 substances, diuretics and masking agents, according to the classification of the WADA-AMA (WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015). Several studies reported in the scientific literature (Cadwallader, De la Torre, Tieri & Botrè, 2010; Thörngren, Östrvall & Garle, 2008; Koehler et al., 2011) refer to the analytical methods for the detection of this family of substances.

In general, the tendency of AAF due to diuretics reported by the LNPCD-CONADE remained below the global trend. Except for 2010, when the percentage reported by our laboratory was higher (33%) compared to the one reported by the WADA-AMA (7%) that same year. In general, this family of substances is detected using liquid chromatography coupled with mass spectrometry. According to Brunton et al. (Brunton, Chabner & Knollman, 2012) diuretics increase urine output, so they are used to increment the removal of exogenous substances present in the human body. It is not rare to detect this type of drugs in the laboratory in combination with some other type of doping

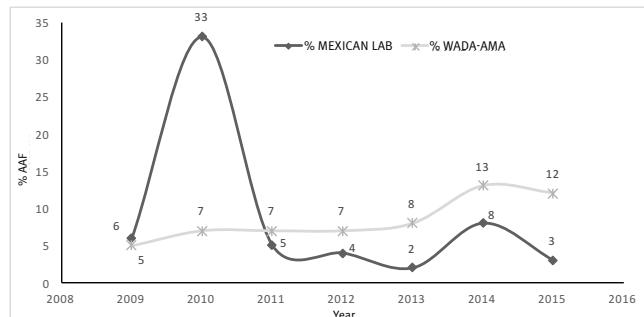


Figure 5. Percentage of AAF reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 period due to the presence of substances of Group S5 diuretics vs. percentage of AAF reported by the WADA-AMA in the same period.

substance, which is considered sports doping. The percentages of these substances detected in the studied time period are: 47.62% Furosemide; 19.05% Chlorthalidone; 30.95% Hydrochlorothiazide; and 2.38% Bumetanide.

Stimulants (Group S6)

The detection of Group S6 doping substances (WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), which corresponds to stimulants, is only required in SIC, that, according literature (Brunton, Chabner & Knollman, 2012), exhibit an immediate and short term pharmacological effect, then, its detection is not considered relevant when athletes are out of competition. Several authors have reported interesting analytical proposals for the adequate detection of these substances in biological samples of urine, using liquid chromatography coupled with mass spectrometry (Deventer et al., 2009; Barroso et al., 2012; Beuck et al., 2012; Monfort, Martínez, Bergés, Segura & Ventura, 2015; O'Byrne, Kavanagh, McNamara & Stokes, 2013; Marclay, Grata, Perrenoud & Saugy, 2011; Strano, Abate, Bragano & Botrè, 2009).

Figure 6 shows the percentage of AAF in Mexican athletes' samples due to the presence of any substance in this group, we noted that the number of AAF due to Group S6 substances dropped to 3% in recent years (2015), in contrast, worldwide data reported by WADA-AMA shows 15% of AAF in the same group. Twenty-one percent of AAF attributed to the presence of stimulants corresponded to samples of athletes in competition; the highest incidence is observed in non-Olympic sports. The substances of Group S6 with highest incidence were: Amphetamine (39.39%), Pseudoephedrine (4.55%), Methylhexaneamine (37.88%), Cocaine (7.58%), and Oxilofrine (3.03%). The remaining percentage is distributed between Methylphenidate, Isomethptene, Phentermine and Octopamine; in some cases, they do not exceed 1.5% on an individual basis. It is important to note that the percentages of AAF displayed by the LNPCD-CONADE were calculated from all the results reported per year.

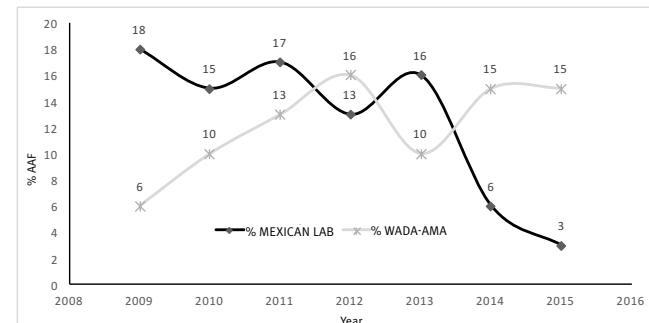


Figure 6. Percentage of AAF reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 period due to the presence of substances of Group S6 stimulants vs. percentage of AAF reported by the WADA-AMA in the same period.

Cannabinoids (Group S8)

The last of the four groups that are considered with a higher incidence of AAF was Group S8 (WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), due to the presence of cannabinoids as described by several authors like Mareck et al. (2009), Castaneto et al. (2015), Möller et al. (2011), Chbbah, Pozo, Deventer, Van Eenoo, and Delbeke, (2010), who described the analytical methods for the detection and confirmation of the presence of this kind of substances in urine samples. Figure 7 presents the percentage of AAF due to the presence of cannabinoids compared to the data reported by the WADA-AMA in the same period of time.

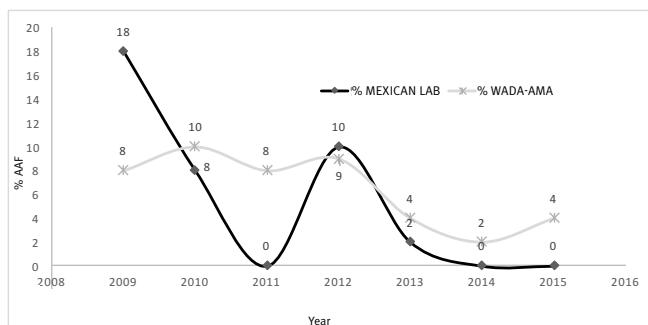


Figure 7. Percentage of AAF reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 period due to the presence of substances of Group S8-cannabinoids vs. percentage of AAF reported by the WADA-AMA in the same period.

It is important to address that, until 2013, a sample was considered an AAF if it had a concentration of THC and/or its metabolites above 15 ng/mL. Later, in the mid-2014's, this value was modified and increased to a decision limit of 180 ng/mL with an uncertainty of 10%; thus, the number of AAF due to the detection of cannabinoids showed a decrease in the LNPCD-CONADE until reaching zero, a trend that was observed until the year 2015. This type of substance is detected regularly by gas chromatography coupled with mass spectrometry.

Discussion

In 2013 and after LNPCD-CONADE obtained the international accreditation granted by the WADA-AMA the number of biological samples that were received in the laboratory increased, interestingly, not only Mexican federations sent their samples, but international sporting agencies (*i.e.* UCI, IAAF, FIFA, FINA, CONMEBOL) did as well.

Although our analytical methods from 2009 to 2011 were not accredited by ISO/IEC-17025 standard, they were developed and subsequently validated following a rigorous process according to the available technical documents and the applicable international technical standards for analytical methods. Hence, the results obtained by these methods are valid and can be compared with those availa-

ble in the WADA-AMA website (Kioukia et al., 2014; Aguirar et al., 2017). We noted that the type of analytical method for the detection of the majority of the substances are freely chosen by each laboratory, as long as they reach the levels of detection and quantification required by the WADA-AMA. Regarding other methods such as, for example, those employed to determine the origin of endogenous substances that could have been consumed exogenously, there is a precise specification of the type of equipment and methodology to be used, which is isotopic relations mass spectrometry (IRMS), as well as a technical document indicating the steps to be followed in sample preparation, the method of analysis, and how to report the results (WADA-AMA, TD-IR-MS, 2014). The total percentage of AAF reported in the stu-died period was 3.8%. This value includes all the groups of doping substances considered by the WADA-AMA on its list of banned substances and methods.

As mentioned, the collection of urine samples is carried out by staff external to the laboratory; sampling was not done in a specific seasonal period, so the type of analysis and the time of collection depend on the season of the year. The WADA-AMA has not issued any Instructions concerning the treatment that should be applied to a sample collected in different seasonal periods of the year, so this is not a parameter that influences or determines the type of detected doping substance. It is important to mention that in the LNPCD-CONADE, most of the samples are received during May to September, possibly due to the fact that the majority of sports competitions are held during this period and the federations involved increase the amount of controls of their athletes prior to their participation. Additionally, during this period, the National Olympics is celebrated in Mexico, this event is local in nature and only involves national athletes, so, a number of biological samples are sent for analysis.

On the other hand, the detection and quantification of substances of the different groups considered by the WADA-AMA as doping are determined according to the technical documents it issues. Specifically, the "minimum required performance level" (MRPL) is a mandatory analytical parameter of technical performance, established by the WADA-AMA which the laboratory must comply whenever the confirmation of the presence of a particular banned substance or its metabolite(s) or marker(s) is required. This parameter is set to harmonize the analytical performance of the methods applied for the detection of non-threshold substances. The MRPL is the minimum concentration of a banned substance that laboratories must be able to reliably detect and identify in daily routine operations. In particular, these concentration values have decreased over the years, perhaps due to the availability of analytical equipment with higher detection power and sensitivity. Currently, in 2017, the values of the MRPL for each group of doping substances according to the requirements

of the WADA-AMA are the following: S1=5 ng/mL, S2=2 ng/mL, S3=20 ng/mL, S4=20 ng/mL, S5=200 ng/mL, S6=100 ng/mL, S7=50 ng/mL, S8=1 ng/mL, S9=30 ng/mL and P2=100 ng/mL (WADA-AMA, MRPL-2017). Any substance that is included in the different groups and that the laboratory detects at these levels can lead to an AAF. It is also possible for a laboratory to detect any of them at levels below the MRPL with sufficient analytical reliability to report a sample with an AAF.

According to the total AAFs reported by the laboratory, 75% corresponded to samples obtained from male athletes, and 25% to female athletes. This relationship has not changed over the time in any of the groups of doping substances. Further analysis by substance group, shows that, in Group S1, out of a total of 535 AAF, 76% are associated with male samples and 24% with females'. In the case of AAF corresponding to Group S5 (42 AAF), 45% were collected from female athletes and 55% to male athletes. Moreover, it was observed that, in the case of stimulants (Group S6), out of a total of 66 AAF, 80% ($n=53$) were detected in samples of male athletes and only 20% ($n=13$) corresponded to female samples. On the other hand, in Mexico, since 2008, as mentioned in the Official Journal of the Federation (DOF, 2008), the use of pseudoephedrine and ephedrine for the manufacture of drugs is banned, as well as their importation, so, the diminution observed in the number of AAF due to the presence of such substances could be influenced by the restriction of their commercialization in the country. In this same line, out of a total of 23 AAF from Group S8, 91% corresponded to samples collected from males while the rest were from females. With regard to the athletes' gender, the rest of the groups of substances are not discussed since they do not represent more than 2% of the total of AAF. The described results allow us to observe that the number of AAF due to all the groups of doping substances is higher in male athletes.

Particularly, a noteworthy fact is the high incidence of AAF for the presence of Clenbuterol in urine samples. Clenbuterol is a non-steroid substance which, at certain concentrations, produces androgenic effects, and is detected in 77.57% of the samples. There is a history of a high probability of the presence of Clenbuterol in an athletes' biological sample being due to the unintentional consumption of beef contaminated with this substance, as evidenced by several authors (Guddat et al., 2012; Thevis et al., 2013). Likewise, other authors have studied the enantiomeric relationship of Clenbuterol detected in biological urine samples when this substance comes from the ingestion of drugs for commercial use (Thevis et al., 2013; Parr et al., 2017; Velasco-Bejarano et al., 2017). Regardless of the available scientific information, the laboratory must report any adverse result. The National Anti-Doping Committee and the involved sports federation will deter-

mine whether or not to sanction the athlete based on this analytical result. On the other hand, in general, the sports in which the most amount of AAF were detected is baseball and cycling, followed by athletics, American football, weight-lifting, body-building and soccer. In the case of baseball, the substances that were detected the most were associated with Groups S1, S6, and S8; the largest number of AAF was observed in the year 2009. In the case of athletics and cycling, most of the AAF of these sports corresponded to the presence of substances of Groups S1 and S6. In the case of urine samples from athletes practicing weight-lifting, body-building, and football, the presence of Group S1 substances was constant, and the presence of substances from other groups was almost zero. We noted that, of the aforementioned sports, soccer is the one which performs more doping controls, therefore, the elevated number of analyzed samples could increase the number of AAF reported. It is important to note that the majority (79%) of the AAF corresponded to the presence of Clenbuterol.

Regarding the presence of Group S5 substances in biological samples for doping control, it is important to mention that we observed the presence of diuretics in combination with some other substances in urine samples only in 2012, 2013, and 2014 which corresponded to the following Groups: S1 (3 cases), S6 (1 case), and S8 (1 case), and S9 (1 case). Moreover, the percentage reported by the LNPCD-CONADE in 2015 was lower (3%) than the one reported worldwide (12%) by the rest of the laboratories accredited by the WADA-AMA.

Generally, the number of AAF attributed to samples from Olympic sports is twice the amount of those obtained from non-Olympic sports. This could be due to the increased number of samples collected from these sports that are sent to the laboratory. It was not possible to establish the existence of a dependency between the type of detected doping substance and the gender from whom the sample was obtained. We could only confirm a higher incidence of AAF in males (75%) than in females (25%). Figure 8 shows the distribution by type of doping substance regarding the athlete's gender.

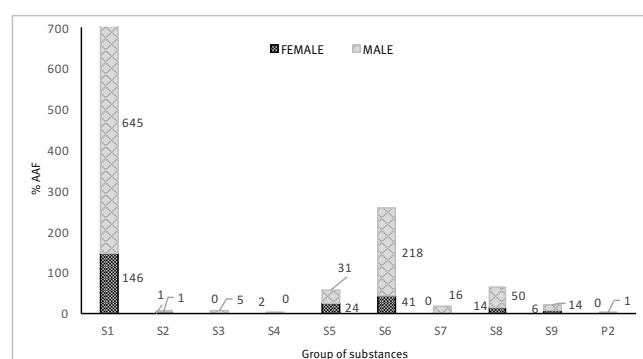


Figure 8. Number of AAF reported by the LNPCD-CONADE during the 2009-2015 gender vs. doping substance group.

However, in Group S5, the number of AAF was very similar in both genders; meanwhile, in the other groups of doping substances, a higher prevalence of AAF is observed in males. In that sense, it was noted that there is a clear trend of the presence of substances from Groups S1, S6, S7, and S8 in urine samples of male Mexican athletes.

Acknowledgements

We are grateful for the encouragement and financial support of the Comisión Nacional de Cultura Física y Deporte (CONADE [National Commission of Physical Culture and Sports]), as well as of the Secretaría de Educación Pública [Secretariat of Public Education] and of the Secretaría de Hacienda y Crédito Público [Secretariat of Public Treasury and Finance] del Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos [Government of the United States of Mexico].

Conflict of interest

The authors declare they have no conflict of interest.

References

- Aguilar, M., Muñoz-Guerra, J., Plata, M. M. & Del Coso, J. (2017). Thirteen years of the fight against doping in figures. *Drug Testing and Analysis*, 9, 866-869. doi:10.1002/dta.2168.
- Arnedo, M., Ricarte, J., Martínez, S. & Salvador, A. (1998). Efectos de los esteroides anabolizantes-androgenizantes sobre diversas variables implicadas en el rendimiento deportivo. *Revista de Psicología del Deporte*, 7, 215-231.
- Atienza, E., López, F. & Pérez, L. (2014). El Dopaje y el antidopaje en perspectiva histórica. *Materiales para la Historia del Deporte*, 12, 94-110.
- Avella, R. & Medellín, J. (2012). Los esteroides anabolizantes androgénicos, riesgos y consecuencias. *Revista U.D.C.A. Actualidad & Divulgación Científica*, 15 (Supl. Olimpismo), 47-55.
- Barroso, O., Godreault, D., Carbó, M., Ayotte, C., Mazzoni, I., Boghosian, T. & Rabin, O. (2012). Determination of urinary concentrations of pseudoephedrine and cathine after therapeutic administration of pseudoephedrine-containing medications to healthy subjects: implications for doping control analysis of these stimulants banned in sports. *Drug Testing and Analysis*, 4, 320-329. doi:10.1002/dta.291.
- Beuck, S., Sigmund, G., Kock, A., Schänzer, W., Pokrywka, A., Kiatkowska, D. & Thevis, M. (2012). Identification and characterization of urinary prenylamine metabolites by means of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 4, 701-716. doi:10.1002/dta.1388.
- Botrè, F., De la Torre, X. & Mazzarino, M. (2016). Multianalyte LC-MS-based methods in doping control: what are the implications for doping athletes? *Bioanalysis*, 8, 1129-1132. doi:10.4155/bio-2016-0083.
- Brunton, L., Chabner, B. & Knollman, B. (2012). Goodman & Gilman *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. China: MC. Graw Hill.
- Cadwallader, A., De la Torre, X., Tieri, A. & Botrè, F. (2010). The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *British Journal of Pharmacology*, 161, 1-16. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00789.x.
- Castaneto, M., Scheidweiler, K., Gandhi, A., Wohlfarth, A., Klette, K., Martin, T. & Huestis, M. (2015). Quantitative urine confirmatory testing for synthetic cannabinoids in randomly collected urine specimens. *Drug Testing and Analysis*, 7, 483-493. doi:10.1002/dta.1709.
- Catlin, D., Fitch, K. y Ljungqvist, A. (2008). Medicine and science in the fight against doping in sport. *Journal of Internal Medicine*, 264, 99-114. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.01993.x.
- Chebbah, C., Pozo, O., Deventer, K., Van Eenoo, P. & Delbeke, F. (2010). Direct quantification of 11-nor-D9-tetrahydrocannabinol-9-carboxilic acid in urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry in relation to doping control analysis. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24, 1133-1141. doi:10.1002/rcm.4499.
- Delgadillo, M., Garrostas, L., Pozo, O., Ventura, R., Velasco-Bejarano, B., Segura, J. & Marcos, J. (2012). Sensitive and robust method for anabolic agents in human urine by gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 897, 85-89. doi:10.1016/j.jchromb.2012.03.037.
- Deventer, K., Van Eenoo, P., Baele, G., Pozo, O., Van Thuyene, W. & Delbeke, F. (2009). Interpretation of urinary concentrations of pseudoephedrine and its metabolite cathine in relation to doping control. *Drug Testing and Analysis*, 1, 209-213. doi:10.1002/dta.31.
- Donike, M. (2011). The detection of doping by means of chromatographic methods. *Drug Testing and Analysis*, 3, 15-17. doi:10.1002/dta.238.
- DOF, Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo DCXLV (14), 20 de junio de 2007, primera sección, 5-25.
- DOF, Diario Oficial de la Federación, Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, Tomo DCLVII (10), 13 de junio de 2008, primera sección, 33-35.
- Dvorak, J., Saugy, M. & Pitsiladis, Y. (2014). Challenges and threats to implementing the fight against doping in sports. *British Journal Sports Medicine*, 48, 807-809. doi:10.1136/bjsports-2014-093589.
- González-Martí, I., Fernández-Bustos, J. G., Contreras, O. R. & Sokolova, M. (2018). Muscle dysmorphia: detection

- tion of the use-abuse of anabolic androgenic steroids in a Spanish sample. *Adicciones*, 30, 243-250. doi:10.20882/adicciones.853.
- Guddat, S., Fußhöller, H., Geyer, H., Thomas, A., Braun, H., Haenelt, N.,..., Schänzer W. (2012). Clenbuterol-regional food contamination a possible source for inadvertent doping in sports. *Drug Testing and Analysis*, 4, 534-538. doi:10.1002/dta.1330.
- Hemmersbach, P. (2008). History of mass spectrometry at the Olympic Games. *Journal of Mass Spectrometry*, 43, 839-853. doi:10.1002/jms.1445.
- Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, (IMNC) México (2006) NMX-EC-17025:IMNC:2006 "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración".
- Kickman, A. & Cowan, D. (2009). Subject-based profiling for the detection of testosterone administration in sport. *Drug Testing and Analysis*, 1, 22-24. doi:10.1002/dta.14.
- Kioukia, N., Fragkaki, A., Polyxeni, K., Pelagio, I., Dimopoulos, H., Tsivou, M.,..., Georgakopoulos, C. (2014). A synopsis of the adverse analytical and atypical findings between 2005 and 2011 from the Doping Control Laboratory of Athens in Greece. *Journal of Analytical Toxicology*, 38, 16-23. doi:10.1093/jat/bkt089.
- Koehler, K., Braun, H., De Marees, M., Geyer, H., Thevis, M., Mester, J. & Schaenzer, W. (2011). Urinary excretion of exogenous glycerol administration at rest. *Drug Testing and Analysis*, 3, 877-882. doi:10.1002/dta.355.
- Marclay, F., Grata, E., Perrenoud, L. & Saugy, M. (2011). A one-year monitoring of nicotine use in sport: Frontier between potential performance enhancement and addiction issues. *Forensic Science International*, 323, 73-84. doi:10.1016/j.forsciint.2011.05.026.
- Mareck, U., Geyer, H., Opfermann, G., Thevis, M. & Schänzer, W. (2008). Factors influencing the steroid profile in doping control analysis. *Journal of Mass Spectrometry*, 43, 877-891. doi:10.1002/jms.1457.
- Mareck, U., Haenelt, N., Geyer, H., Guddat, S., Kamber, M., Brenneisen, R.,..., Schänzer, W. (2009). Temporal indication of cannabis use by means of THC glucuronide determination. *Drug Testing and Analysis*, 1, 505-510. doi:10.1002/dta.106.
- Möller, I., Wintermeyer, A., Bender, K., Jübner, M., Thomas, A., Krug, O.,..., Thevis, M. (2011). Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Testing and Analysis*, 3, 609-620. doi:10.1002/dta.158.
- Monfort, N., Martínez, L., Bergés, R., Segura, J. & Ventura, R. (2015). Screening method for stimulants in urine by UHPLC-MS/MS: identification of isomeric compounds. *Drug Testing and Analysis*, 7, 819-830. doi:10.1002/dta.1776.
- O'Byrne, P., Kavanagh, P., McNamara, S. & Stokes, S. (2013). Screening of stimulants including designer drugs in urine using a liquid chromatography tandem mass spectrometry system. *Journal of Analytical Toxicology*, 37, 64-73. doi:10.1093/jat/bks091.
- Parr, M. K., Blokland, M. H., Liebetrau, E., Schmidt, A. H., Meijer, T., Stanic, M.,..., Sterk, S. S. (2017). Distinction of clenbuterol intake from drug or contaminated food of animal origin in a controlled administration trial - The potential of enantiomeric separation for doping control analysis. *Food Additives Contaminants: Part A*, 34, 525-535. doi:10.1080/19140049.2016.
- Ramos, A. (1999). Lucha contra el dopaje como objetivo de salud. *Adicciones*, 11, 299-310. doi:10.20882/adicciones.11.4.
- Saugy, M., Lundby, C. & Robinson, N. (2014). Monitoring of biological markers indicative of doping: the athlete biological passport. *British Journal Sports Medicine*, 48, 827-832. doi:10.1136/bjsports-2014-093512.
- Smith, A. & Stewart, B. (2015). Why the war on drugs in sport will never be won. *Harm Reduction Journal*, 12, 1-6. doi:10.1186/s12954-015-0087-5.
- Sottas, P., Robinson, N., Rabin, O. & Saugy, M. (2011). The athlete biological passport. *Clinical Chemistry*, 57, 969-976. doi:10.1373/clinchem.2011.162271.
- Strano, S., Abate, M., Bragano, M. & Botrè, F. (2009). Consumo de sustancias estimulantes y drogas de abuso en el deporte: la experiencia italiana. *Adicciones*, 21, 239-242. doi:10.20882/adicciones.21.3.
- Thevis, M., Geyer L., Geyer H., Guddat, S., Dvorak, J., Butch, A.,..., Schänzer W. (2013). Adverse analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis*, 5, 372-376. doi:10.1002/dta.1471.
- Thevis, M., Hemmersbach, P., Geyer, H. & Schänzer, W. (2009). Doping im Behindertensport. *Medizinische Klinik*, 104, 918-924. doi: 10.1007/s00063-009-1190-8.
- Thevis, M., Kuuranne, T., Geyer, H. & Schänzer, W. (2017). Annual banned-substance review; analytical approaches in human sports drug testing. *Drug Testing and Analysis*, 9, 6-29. doi:10.1002/dta.2139.
- Thevis, M., Thomas, A., Beuk, S., Butch, A., Dvorak, J. & Schänzer, W. (2013). Does the analysis of the enantiomeric composition of clenbuterol in human urine enable the differentiation of illicit clenbuterol administration from food contamination in sports drug testing. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 27, 507-512. doi:10.1002/rcm.6485.
- Thörngren, J., Östervall, F. & Garle, M. (2008). A high-throughput multicomponents screening method for diuretics, masking agents, central nervous system (CNS) stimulants and opiates in human urine by UPLC-MS/MS. *Journal of Mass Spectrometry*, 43, 980-992. doi:10.1002/jms.1436.
- Velasco-Bejarano, B., Bautista, J., Noguez, M. O., Camacho, E., Rodríguez, M. E. & Rodríguez, L. (2017). Resolution

- of *R*(-) and *S*(+)-enantiomers of clenbuterol in pharmaceutical preparations and black-market products using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 9, 1738-1743. doi:10.1002/dta.2294.
- WADA-AMA, ISL, 2009, 2012, 2015. *International Standard for Laboratories (ISL)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/isl_june_2016.pdf.
- WADA-AMA, PL, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015. *The World Anti-doping Code Prohibited List International Standard*. Retrieved at <https://www.wada-ama.org/en/resources/science-medicine/prohibited-list-documents>.
- WADA-AMA, WLS, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015. *WADA Laboratory Statistics*. Retrieved at <https://www.wada-ama.org/en/resources/laboratories/anti-doping-testing-figures>.
- WADA-AMA, SCP, 2006. *Sample Collection Personnel: Recruitment, Training, Accreditation and Re-Accreditation Guideline*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada_guidelines_sample_collection_personnel_2014_v1.0_en.pdf.
- WADA-AMA, TD-DL, 2010, 2012, 2013, 2014. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Decision Limits for the Confirmatory Quantification of Threshold Substances (DL)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2017dl-v2-en_0.pdf.
- WADA-AMA, TD-EAAS, 2004, 2014. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Endogenous Anabolic Androgenic Steroids Measurement and Reporting (EAAS)*. Retrieved at <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016eaas-eaas-measurement-and-reporting-en.pdf>.
- WADA-AMA, TD-IRMS, 2014. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Detection of synthetic forms of endogenous anabolic androgenic steroids by GC-C-IRMS (IRMS)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016irms-detection_synthetic_forms_eaas_by_irms-en.pdf.
- WADA-AMA, IDCR, 2010, 2013, 2015. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Minimum criteria for chromatographic-Mass spectrometric confirmation of the identity of analytes for doping control purposes (IDCR)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2015idcr_-eng.pdf.
- WADA-AMA, TD-MRPL, 2009, 2010, 2012, 2014, 2015. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Minimum Required Performance Levels for Detection and Identification of Non-Threshold Substances (MRPL)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2018mrpl_v1_finaleng.pdf.
- WADA-AMA, TD-2017NA, 2009, 2010, 2012, 2014, 2015. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Harmonization of analysis and reporting of 19-Norsteroids related to nandrolone (NA)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2017na-en_0.pdf.
- WADA-AMA, TD-EPO, 2009, 2013, 2014. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Harmonization of the Method for the Identification of Epoetin Alfa and Beta (EPO) and Darbepoetin Alfa (NESP) by IEF-Double Blotting and Chemiluminescent Detection (EPO)*. Retrieved at <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-TD2014EPO-v1-Harmonization-of-Analysis-and-Reporting-of-ESAs-by-Electrophoretic-Techniques-EN.pdf>.
- WADA-AMA, TD-LDOC, 2009. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Laboratory Documentation Packages (LDOC)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2017ldoc_v2_en.pdf.
- WADA-AMA, TD-ICOC, 2009. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Laboratory Internal Chain of Custody (ICOC)*. Retrieved at https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_TD2009L-COC_Laboratory_Internal_Chain_Custody_EN.pdf.
- WADA-AMA, TD-NAND, 2004. *The World Antidoping Code, WADA Technical Document, Reporting Norandrosterone Findings (NAND)*. Retrieved at <http://www.wada-ama.org>.
- World Anti-Doping Agency. *Acerca de la WADA-AMA*. Retrieved at <https://www.wada-ama.org>.

Gambling Motives Questionnaire validation in adolescents: Differences based on gambling severity and activities

Validación del Cuestionario de Motivos de Juego en adolescentes: Diferencias según la gravedad y las actividades de juego

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

* Addictive Behavior Research Group, University of Oviedo.

Abstract

Self-reported reasons for gambling have been highlighted as crucial to understanding why adults develop problems with gambling. However, research on motives among adolescents remains scarce. The aim of this study is to explore the factorial structure of the Gambling Motives Questionnaire (GMQ) and to analyze differences in motives among adolescents, depending on the gambling activity and level of gambling severity. A total of 698 adolescent gamblers ($M = 15.24$, $SD = .76$) were assessed. As well as the GMQ, the South Oaks Gambling Screen (SOGS-RA) questionnaire was used. Gamblers were classified into three categories (strategic, non-strategic, and mixed) according to the activities engaged in during the last year. An Exploratory Factor Analysis was conducted followed by a Confirmatory Factor Analysis in order to explore the internal structure of the GMQ. Three two-way between-groups Analyses of Variance (ANOVA) were conducted to explore differences in motives according to the type of activity and the gambling severity levels. According to the factorial structure of the GMQ, three main groups of motivations were found: enhancement, coping and social. Compared to non-problem gamblers, problem gamblers scored higher on all motives. Moreover, gamblers seeking enhancement prefer strategic games, those gambling to cope with stress use non-strategic games more frequently, while social gamblers do not show a preference for either strategic or non-strategic games. In conclusion, gambling motives are related to gambling severity and structural characteristics of gambling. These findings may be useful from a prevention standpoint.

Keywords: Gambling; Adolescents; Gambling motives; Problem gambling.

Resumen

Los motivos de juego han sido considerados como variables clave para comprender el desarrollo de problemas asociados al mismo en adultos. Sin embargo, la literatura sobre las motivaciones de los adolescentes para jugar es escasa. El presente estudio tiene como objetivo explorar la estructura factorial del Cuestionario de Motivos de Juego (GMQ) y analizar las diferencias de los motivos de los adolescentes según la actividad de juego y la gravedad de los problemas asociados. Se evaluó una muestra de 698 jugadores adolescentes ($M = 15,24$, $DT = ,76$) a los que se les aplicó, además del GMQ, el cuestionario South Oaks Gambling Screen (SOGS-RA). Los jugadores fueron clasificados en tres categorías (estratégicos, no estratégicos, mixtos) según el tipo de juegos utilizados durante el último año. Para el estudio de la estructura interna del GMQ se realizó un primer Análisis Factorial Exploratorio y un segundo Análisis Factorial Confirmatorio. Se emplearon tres Análisis de Varianza (ANOVA) de dos vías para evaluar las diferencias en motivos entre los niveles de gravedad y tipo de actividad. De acuerdo con la estructura factorial del GMQ, existen tres principales grupos de motivaciones para jugar: búsqueda de emociones positivas, afrontamiento del estrés y causas sociales. En comparación con los jugadores sin problema, los jugadores problemáticos puntuaron más alto en todos los motivos. Además, los jugadores que buscan emociones positivas se decantan más por los juegos estratégicos, los que utilizan el juego para afrontar el estrés utilizan más los no estratégicos, mientras que los jugadores sociales no presentan preferencia por ninguno de los dos. En conclusión, la motivación para jugar se encuentra en relación con la gravedad y las características del juego. Estos resultados son de utilidad desde el punto de vista de la prevención.

Palabras clave: Juego de apuestas; Adolescentes; Motivos de juego; Juego problema.

Received: November 2017; Accepted: February 2018-

Send correspondence to:

Aris Grande Gosende, Addictive Behavior Research Group. Faculty of Psychology. University of Oviedo. Plaza Feijoo s/n, 33003, Oviedo (Asturias, Spain). Tel.: 0034 985 104 189. Email: grandearis@uniovi.es

Despite it being an illegal activity, gambling has become very popular among adolescents, with higher rates of problem gambling than adults (Blinn-Pike, Worthy, & Jonkman, 2010; Calado, Alexandre, & Griffiths, 2016; Delfabbro, King, & Derevensky, 2016). Self-reported reasons for gambling have been identified as crucial to understanding why adults develop problems with gambling (Moragas et al., 2015; Myrseth & Notelaers, 2017; Stewart, Zack, Collins, & Klein, 2008). However, research on motives among adolescents remains extremely scarce, with only one study on population of this age (Cerdà Salom, Nebot Ibáñez, Campos Bacas, & Quero Castellano, 2016).

Several instruments have emerged to assess gambling motives in adult population. Adapted from the Drinking Motives Questionnaire – DMQ (Cooper, Russell, Skinner, & Windle, 1992), the Gambling Motives Questionnaire – GMQ (Stewart & Zack, 2008) is one of the most widely used instruments. The GMQ has strong psychometric properties, such as high internal consistency and concurrent validity for predicting more severe gambling behavior and gambling problems, and a similar factorial structure to that of the motivations underlying the use of other addictive substances, such as alcohol (Dechant & Ellery, 2011; Stewart & Zack, 2008). The original GMQ offers a three-dimensional motivational model: (1) enhancement (ENH), which refers to internal positive reinforcement; (2) coping (COP), in terms of internal negative reinforcement, indicating the use of gambling as a maladaptive coping strategy to escape from negative emotional states; and (3) social (SOC), related to external positive reinforcement (Stewart & Zack, 2008).

However, this model has recently been questioned in adults. As making money has been reported as a main reason for gambling (Chantal, Vallerand, & Vallières, 1995; Myrseth & Notelaers, 2017; Stewart et al., 2008), some authors have posited an additional financial motive through the addition of new items (Dechant, 2014; Dechant & Ellery, 2011). Furthermore, Myrseth and Notelaers (2017) revised the original GMQ finding a fourth motive named self-gratification, defined as gambling to feel more self-confident. In light of this controversy, and considering the absence of factorial examination among adolescents, research in minors should be encouraged. To our knowledge, only the abovementioned study (Cerdà Salom et al., 2016) has examined the factorial structure among youngsters, finding the traditional three factor motivational model (Cerdà Salom et al., 2016). However, due to the small sample size and the use of both under- and over-age participants, findings should be interpreted with caution.

Different gambling motives have been associated with gambling-related problems in adult population. While SOC motives are more frequently reported by non-problem gamblers (non-PGs) (Dechant & Ellery, 2011; Lambe, Mackinnon & Stewart, 2015; Stewart & Zack, 2008),

ENH and COP motives are more prevalent among problem gamblers (PGs) (Dechant & Ellery, 2011; Lambe et al., 2015; McGrath, Stewart, Klein, & Barrett, 2010; Myrseth & Notelaers, 2017; Stewart & Zack, 2008). Only two studies have explored this association among young people. The first one (Gupta & Derevensky, 1998) found PGs to be more likely to report more reasons for gambling than regular and occasional gamblers. The second study (Gupta, Derevensky, & Marget, 2004) related maladaptive COP strategies with excessive gambling. Moreover, adolescents presenting Internet Gaming Disorder diagnostic (IGD) and an internalizing profile seem to use video games as a preferred way of coping with unpleasant emotions (Martín-Fernández et al., 2017). However, of the two aforementioned studies, neither Gupta and Derevensky (1998) nor Gupta et al. (2004) considered the type of gambling activities that gamblers engaged in, thus, more studies are needed to ascertain this relation.

Gambling motives also differ between adults engaging in different types of gambling. Individuals gambling for ENH tend to involve skill-based games more frequently (Chantal & Vallerand, 1996; Fang & Mowen, 2009; Potenza et al., 2001; Wardle et al., 2011), while those gambling for COP prefer non-strategic games (Fang & Mowen, 2009; McGrath et al., 2010; Moragas et al., 2015; Wardle et al., 2011). Conflicting data exist regarding gambling activities and severity. Previous studies have related non-strategic (Bonnaire, Bungener & Varescon, 2009; Grant, Odlaug, Chamberlain & Schreiber, 2012; Griffiths, Scarfe & Bellringer, 1999; Navas et al., 2017), strategic (Moragas et al., 2015) and both types of gambling activity (Odlaug, Marsh, Won Kim & Grant, 2011) with greater severity. Despite the relevance of these findings for prevention and treatment, to date no research has addressed this topic among adolescents.

The aim of this study was twofold. The first objective was to explore the factorial structure and to estimate the reliability of the GMQ scores in a sample of adolescents. It was hypothesized that factorial analyses would replicate the classical structure of the original scale, revealing its tri-dimensional model (Dechant & Ellery, 2011). The second objective was to analyze differences in gambling motives among participants engaging in several types of gambling activities and endorsing different gambling severity. It was hypothesized that strategic games would relate more to ENH motives, and non-strategic games to COP motives. In relation to gambling severity levels, PGs were expected to score higher on both COP and ENH motives, as stated in previous research.

Method

Standards of methodological rigor in the study of addictions have been followed in the drafting of this paper (Fonseca Pedrero, 2017).

Participants

A total of 1,810 adolescents aged between 14 and 17 years from 22 Spanish secondary schools (16 from the Principality of Asturias and 6 from Alicante) were assessed, comprising both public and state-aided centers. Schools were selected following a random stratified and incidental procedure. The pre-established exclusion criteria were: 1) having sensory impairment or intellectual disability ($n = 1$), 2) presenting difficulties with Spanish language ($n = 0$), 3) being 18 years old or more ($n = 11$), and 4) presenting random answers ($n = 43$). Due to these criteria, 55 participants were removed from the study, and a further 1 due to technical issues. After removing participants who had not gambled within the last year ($n = 1,056$), the final sample comprised 698 adolescents. The participants' characteristics are shown in Table 1.

Instruments

Control variables. The Oviedo Infrequency Scale - INF-OV (Fonseca-Pedrero, Paíño, Lemos-Giráldez, & Muñiz, 2008) was used in order to exclude participants that presented random answers. Its 12 Likert-type items about obvious facts (e.g., "I know people who wear glasses", "I have sometimes watched films on TV") were interspersed throughout the entire survey. In accordance with the authors' recommendations, participants presenting more than three wrong answers were excluded.

Gambling motives. A Spanish version of the GMQ (Dechant & Ellery, 2011) was used (see Appendix). Participants were asked to indicate on a Likert-type scale (never or almost never = 1, almost always or always = 4) how often they gambled for each reason. The GMQ provides a score for each subscale, producing a motivational profile of the gambler. Subscales are not exclusive, thus, each gambler may score on all of them. After carrying out a forward-backward translation procedure from the original to the Spanish version, linguistic and cultural adaptations to the target language were carried out, following the second edition of the guidelines of the International Test Commission (ITC) for adapting tests across cultures (Muñiz, Elosua, & Hambleton, 2013). The quality guidelines for the translation and adaptation of the items proposed by Hambleton and Zenisky (2011) were verified for the entire questionnaire. The original version showed good reliability of the scores for each factor (ENH: $\alpha = .74$; COP: $\alpha = 0.76$; SOC $\alpha = 0.67$).

Gambling activities. Participants indicated how often they had gambled in the last year prior to the assessment on different land-based and online-based activities (bingo, poker, other casino games –OCGs-, sports betting, lottery, scratch-tickets and electronic gaming machines –EGMs). Before performing the analyses, the activities were classified according to their characteristics following Moragas et al. (2015). Based on this, gamblers engaged in activities emphasizing individual skills (poker, OCGs or sports betting) were classified as strategic gamblers (SGs), while participants who bet on games involving chance (EGMs, bingo, lottery or scratch-tickets) were considered to be non-strategic gamblers (non-SGs). Those who gambled on either type were classified as mixed gamblers (MGs).

Gambling severity. Gambling severity was assessed by means of the Spanish adaptation (Becoña, 1997) of the South Oaks Gambling Screen-Revised for Adolescents - SOGS-RA (Winters, Stinchfield, & Fulkerson, 1993). The SOGS-RA has 10 dichotomous items (no = 0, yes = 1) assessing past year gambling-related problems. Individuals can be classified into three categories: non-problem (0-1 scores), at-risk (2-3) and problem-gamblers (4 or more). The Spanish version showed good reliability of the scores ($\alpha = .80$).

Table 1. Participants' characteristics

Sociodemographic data	n	%
Sex (male)	436	62.5
Age ¹	698	15.23 (.74)
Nationality (Spanish) ²	586	90.7
Family structure		
Living with none of their parents	15	2.1
Monoparental family	177	25.4
Living with both parents	506	72.5
Weekly allowance		
0 – 10€	301	43.1
10 – 20€	290	41.5
20 – 40€	81	11.6
More than 40€	26	3.7
Most frequent academic mark ²		
Failing grade	100	15.5
Good	250	38.7
Notable	225	34.8
Outstanding	71	11
Type of gambling activity		
Strategic Gamblers	162	23.2
Non-Strategic Gamblers	329	47.1
Mixed Gamblers	207	29.7
Gambling severity		
Problem Gamblers	101	14.5
Gambling motives ³		
Enhancement	79	11.3
Coping	25	3.6
Social	49	7

Note: ¹ = Mean (Standard Deviation). ² = 52 missing data due to technical problems in the data collection. ³ = Frequencies of gamblers who reported gambling often or always on each subscale of the Gambling Motives Questionnaire are shown..

Procedure

The students were surveyed in their own classrooms using digital devices (Samsung Galaxy Tab2 10.1). The software was designed to prevent inappropriate responses based on previous answers and to detect blank responses, and reminding the participants to review their answers to avoid missing data. The students completed the survey in a single session of 75 minutes. A trained researcher provided instructions for completing the questionnaires and supervised the procedure. Participation in the study was completely voluntary, so no gratification was offered. Prior to the assessment, informed consent was obtained from schools, parents and education authorities. Students were reminded about confidentiality and anonymity. All participants gave their informed consent and no one refused to participate in the study. Ethical approval was obtained from the Research Committee of the University of Oviedo.

Data analysis

Descriptive analyses were carried out in order to assess sociodemographic and gambling characteristics. Outliers of the scores in the GMQ were explored and modified following Tabachnick and Fidell (2007). For the study of sources of validity evidence based on internal structure, an initial Promax Exploratory Factor Analysis (EFA) and subsequent Procrustes Confirmatory Factor Analysis (CFA) based on Robust Unweighted Least Squares (RULS) estimation were carried out, dividing the sample into two random subsamples. The number of factors was determined by Schwarz's Bayesian Information Criterion (BIC). The Comparative Fit Index (CFI) and the Root Mean Square of the Residuals (RMSR) were used to determine the goodness of fit, considering CFI > .98 and RMSR < .05 as reference values. Reliability analysis of the scores was carried out via Cronbach's alpha and McDonald's omega. Although Cronbach's alpha is the most used index to estimate internal consistency, McDonald's omega (McDonald, 1999) is recommended for ordinal response items or Likert scales with less than five categories (Elosua Oliden & Zumbo, 2008). Moreover, omega has been considered to be a more sensitive index of internal consistency and has shown less risk of overestimation or underestimation of the reliability of the scores (Dunn, Baguley, & Brunsden, 2014). After a preliminary study of the equivalence of the psychometric properties of the GMQ attending to sex, age and gambling severity levels, *t* test comparisons were carried out in order to assess gambling motives differences according to sex and age. In order to explore differences in gambling motives according to the severity and type of gambling activity, three two-way between-groups Analysis of Variance (ANOVA) were conducted. Hochberg's GT2 pairwise comparisons were used to adjust for the unbalanced groups. Due to the low sample size of each SOGS-RA

category, and the problems associated with both at-risk and problem gambling (Potenza et al., 2001), participants were classified into two groups: non-PGs (SOGS-RA ≤ 1) and PGs (SOGS-RA ≥ 2). Factorial analyses were carried out with FACTOR 10.4.01 software (Ferrando & Lorenzo-Seva, 2017), and descriptive and ANOVA analyses were conducted using SPSS 22.0.

Results

Factorial structure of the GMQ

First, an EFA was conducted on the first subsample (n = 347). The Kaiser-Meyer-Olkin test and the Bartlett Sphericity test showed a good adequacy for the factor analysis (KMO = .875; $\chi^2_{(120)} = 2411.9, p < .001$). The BIC recommended the extraction of three factors, explaining 66.8% of the variance (43.1% factor 1, 12.3% factor 2 and 11.4% factor 3). The Comparative Fit Index (CFI = .993) and the Root Mean Square of Residuals (RMSR = .036) showed an excellent fit to the model. A CFA was performed on the second subsample (n = 351) with the advised structure (KMO = .899; $\chi^2_{(120)} = 3177.7, p < .001$; CFI = .986; RMSR = .038), which explained 67.7% of the variance (48.6% factor 1, 10.6% factor 2 and 8.5% factor 3). Item loadings confirmed the classical tri-dimensional structure. Factor loadings ranged from .43 to .93 for factor 1 (SOC), from .71 to .95 for factor 2 (ENH) and from .45 to .91 for factor 3 (COP) (see Table 2). The financial item (item 16) loaded under .3 in all factors, indicating its inadequacy for the model.

Reliability estimation of the scores

Cronbach's alpha showed a good internal consistency for the three subscales (ENH: $\alpha = .85$; COP: $\alpha = .87$; SOC: $\alpha = .80$), as well as McDonald's omega (ENH: $\omega = .86$; COP: $\omega = .87$; SOC: $\omega = .81$). The inter-factor correlation was adequate ($r_{ENH-COP} = 0.659$; $r_{ENH-SOC} = 0.623$; $r_{COP-SOC} = 0.627$).

Gambling motives differences

Differences in motives according to sex and age were explored, with males showing higher scores than females on the three subscales. Gamblers aged 14 - 15 years reported higher SOC motives than those aged 16 - 17 years (see Table 3).

Differences according to severity and type of gambling activity were explored. The main effect for gambling severity was significant on ENH ($F_{(1, 692)} = 34.95, p < .001, h^2 \text{ partial} = .05$), with PGs scoring higher than non-PGs (see Table 4). The type of gambling activity was also significant ($F_{(2, 692)} = 4.23, p = .015, h^2 \text{ partial} = .01$). Specifically, non-SGs reported lower ENH than both SGs ($p = .001$) and MGs ($p < .001$) (see Table 5). The interaction effect was not significant ($F_{(1, 692)} = .40, p < .67, h^2 \text{ partial} = .00$).

Table 2. Descriptive statistics and factor loadings of each item on the subscales of the Gambling Motives Questionnaire

Items	M (SD)	Discrimination indices of the items	ENH	COP	SOC
3. Because you like the feeling	.68 (.86)	.71	.92		
6. Because it's exciting	.48 (.78)	.73	.95		
15. Because it makes you feel good	.5 (.80)	.75	.81		
12. Because it's fun	1.31 (1.06)	.55	.68		
9. To get a high feeling	.39 (.73)	.62	.71		
5. To forget worries	.23 (.58)	.7		.69	
11. Because it helps when you are feeling nervous or depressed	.21 (.54)	.77		.9	
14. To cheer you up when you're in a bad mood	.24 (.59)	.74		.91	
8. Because you feel more self-confident or sure of yourself	.25 (.63)	.64		.54	
2. To relax	.4 (.7)	.64		.46	
7. To be sociable	.27 (.65)	.51			.43
4. Because it's what most of your friends do when they get together	.38 (.71)	.54			.77
13. Because it makes a social gathering more enjoyable	.52 (.79)	.69			.93
1. As a way to celebrate	.46 (.79)	.66			.65
10. It's something you do on special occasions	.71 (.9)	.56			.5

Note. Factor loadings < .30 are not reported. M (SD) = Mean (Standard Deviation); ENH: Enhancement motive; COP: Coping motive; SOC: Social motive.

Table 3. Gambling motives differences according to sex and age

Gambling motives	Sex		Age		t	η^2		
	M (SD)		M (SD)					
	Males (n = 436)	Females (n = 262)	14-15 years (n = 503)	16-17 years (n = 195)				
ENH	3.64 (3.55)	2.88 (2.99)			3.05*	.01		
COP	1.46 (2.4)	.96 (2.01)			2.92*	.01		
SOC	2.5 (2.94)	2.06 (2.57)			2.1*	.01		
ENH			3.35 (3.39)	3.38 (3.34)	-.11	-		
COP			1.28 (2.32)	1.28 (2.13)	-.3	-		
SOC			2.47 (2.89)	1.98 (2.58)	2.09*	.01		

Note. ENH: Enhancement motive; COP: Coping motive; SOC: Social motive. M (SD) = Mean (Standard Deviation).

* $p < .05$.

Table 4. Gambling motives according to gambling severity levels

Gambling motives	PGs (n = 101)	Non-PGs (n = 597)	F	η^2 partial
	M (SD)	M (SD)		
ENH	5.42 (4.37)	3.00 (3.04)	34.95**	.05
COP	2.87 (3.27)	1.01 (1.93)	50.7**	.07
SOC	3.72 (3.66)	2.10 (2.58)	21.56 **	.03

Note. PGs: Problem Gamblers; Non-PGs: Non-Problem Gamblers; ENH: Enhancement motive; COP: Coping motive; SOC: Social motive. M (SD) = Mean (Standard Deviation).

** $p < .001$.

The interaction effect between severity and type of gambling activity was significant on COP ($F_{(2, 692)} = 6.16$, $p = .002$, η^2 partial = .02). Specifically, non-strategic and mixed PGs reported higher COP than strategic PGs ($p = .003$ and $p = .033$, respectively) (see Table 5).

The main effect for gambling severity was significant on SOC ($F_{(1, 692)} = 21.56$, $p < .001$, η^2 partial = .03), with PGs scoring higher than non-PGs (see Table 4). Type of gambling activity was also significant ($F_{(2, 692)} = 4.36$, $p = .013$, η^2 partial = .01), with MGs showing higher SOC than both SGs ($p = .003$) and non-SGs ($p < .001$) (see Table 5). The interaction effect was not significant ($F_{(2, 692)} = .77$, $p = .462$, η^2 partial = .00).

Table 5. Gambling motives according to type of gambling activity

	SGs (n = 162)	Non-SGs (n = 329)	MGs (n = 207)	F	η^2 partial
	M ± SD	M ± SD	M ± SD		
ENH	3.77 ± 3.57 _a	2.68 ± 3.04 _b	4.09 ± 3.52 _a	4.23*	.01
COP					
PGs	1.68 ± 2.23 _a	3.6 ± 4.04 _b	3.04 ± 3.06 _b	6.16*	.02
Non-PGs	1.11 ± 2.1 _a	.84 ± 1.86 _a	1.24 ± 1.9 _a	6.16*	.02
SOC	2.12 ± 2.53 _a	1.98 ± 2.73 _a	3.06 ± 3.02 _b	4.36*	.01

Note. Subscripts indicate between-group differences. Groups with the same subscript did not differ significantly from each other. SGs: Strategic-Gamblers; Non-SGs: Non-Strategic Gamblers; MGs: Mixed Gamblers; ENH: Enhancement motive; COP: Coping motive; SOC: Social motive. M + SD = Mean + Standard Deviation.

* $p < .05$.

Discussion

This is the first study aimed at exploring differences in gambling motives between different gambling activities and severity in adolescents. Three main findings have been reported: 1) Three main gambling motives were found, categorized into the following groups of factors: enhancement (ENH), coping (COP) and social (SOC); 2) Problem gamblers (PGs) reported higher scores for all gambling motives; 3) While strategic-gamblers (SGs) reported higher ENH, and non-strategic (non-SG) PGs higher COP, SOC gamblers tend to engage in both strategic and non-strategic gambling activities.

In accordance with the traditional structure (Stewart & Zack, 2008), the results of the GMQ evidence of internal structure showed a three-factor solution. The present study in under-age population did not find any evidence of the financial motive recently reported among adults (Dechant, 2014; Dechant & Ellery, 2011). In contrast with the latter population, making money does not seem to be a substantial reason for gambling in adolescents. As reported by Zuckerman (1994), the risk and uncertainty associated with betting, and the potential loss or gain, can be highly arousing. Thus, adolescents may bet more for the drive to win and the excitement of the game than to make money itself (Derevensky & Gilbeau, 2015).

Regarding severity, adolescent PGs had higher scores on all three gambling motives. Consistent with previous research among adults (Dechant & Ellery, 2011; Lambe et al., 2015; McGrath et al., 2010; Myrseth & Notelaers, 2017; Stewart & Zack, 2008) and adolescents (Gupta & Derevensky, 1998; Gupta et al., 2004), PGs reported higher ENH and COP. Adolescent PGs showed higher SOC levels, according to the only study that addresses this topic among this population (Gupta & Derevensky, 1998). This finding contrasts with gambling research in adults, which relates the SOC motive to non-PGs (Dechant & Ellery, 2011; Lambe et al., 2015; Stewart & Zack, 2008). This inconsistency has several explanations. The expansion of gambling venues, the increased variety of gambling activities, and the

effect of media advertising might lead adolescents to consider gambling as an acceptable leisure activity (St-Pierre, Walker, Derevensky, & Gupta, 2014). This could contribute to increasing the popularity of gambling as a means for socialization among peers (Derevensky 2012; Derevensky & Gilbeau, 2015), as teenagers are more sensitive than adults to these stimuli. Thus, preventive interventions should address responsible and healthy leisure strategies in order to avoid the identification of gambling as a low-risk entertainment activity.

With regards to the types of gambling activity, three main results were found. Firstly, SGs reported higher ENH than non-SGs, in line with previous evidence among adults (Chantal & Vallerand, 1996; Fang & Mowen, 2009; McGrath et al., 2010). The ENH motive is based on the increase of positive emotions and related to sensation seeking. Those who demonstrate this trait are individuals who seek “novel, varied or complex sensations or experiences [...] and are willing to take risks for the sake of such experience” (Breen & Zuckerman, 1999). Previous research has related strategic or active games with this personality construct (Bonnaire et al., 2009; Bonnaire, Bungener, & Varescon, 2017), as they are perceived as activities that are easily mastered with knowledge (Breen & Zimmerman, 2002). These games tend to delay the result of bets for hours, involving more planning and regulating physiological states of hypo-arousal (Bonnaire et al., 2009; Cocco, Sharpe & Blaszcynski, 1995), which matches the ENH motivational factor better than the others. Secondly, non-strategic PGs reported higher COP than strategic PGs. This finding is supported by previous research, both in adults (Bonnaire et al., 2009; Grant et al., 2012; Navas et al., 2017) and adolescents (Bergevin, Gupta, Derevensky & Kaufman, 2006; Gupta et al., 2004). An excessive and problematic gambling pattern has been identified as an avoidance-focused coping strategy (Bergevin et al., 2006; Gupta et al., 2004). Thus, adolescent PGs seeking relief from negative internal emotional states prefer games of chance involving continuous and repetitive gambling patterns (Breen & Zimmerman, 2002; Dickerson,

1993). Finally, adolescent SOC gamblers tend to use both SG and non-SG gambling activities without any preference. This type of gambler is motivated by external reinforcement (i.e., social interaction with peers). In this sense, SOC gamblers tend to get carried away by social circumstances and gambling opportunities, using both strategic and non-strategic games indiscriminately. It is worth mentioning that those engaging in both types of gambling activities (MGs) reported the highest scores of the three groups. This result may indicate that MGs are a heterogeneous group comprised of different subpopulations of gamblers. Thus, future studies should examine this group of gamblers in order to better ascertain their characteristics.

Notwithstanding the above, several limitations should be considered. First, the cross-sectional design of the study precludes the establishment of causal effects. Longitudinal designs exploring gambling patterns over adolescence could find changes in gambling motivations. Second, the use of self-reported measures may obtain biased data. However, the use of a computerized system enabled us to prevent inconsistent responses based on previous answers, thus ensuring a stronger reliability of the scores. Despite these limitations, the present study contributes to broadening motives research and reports novel findings in the field of gambling research in adolescents.

In conclusion, studying gambling motives in adolescents using the GMQ could be useful for the evaluation and implementation of preventive strategies, as well as in tailoring treatment. This study shows the relevance of gambling severity levels and type of gambling activity on gambling motivations.

Acknowledgments

The authors wish to thank the education authorities, the schools, staff, and students for their participation in the study.

Funding for this study was provided by the Council for Economy and Work (FC-15-GRUPIN14-047), and by a Pre-doctoral Grant BP16071 from the Council for Education and Culture of the Principality of Asturias (Spain). The funding sources had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of the data, in writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Becerra, E. (1997). Pathological gambling in Spanish children and adolescents: an emerging problem. *Psychological Reports*, 81, 275-287. doi:10.2466/pr0.1997.81.1.275.
- Bergevin, T., Gupta, R., Derevensky, J. & Kaufman, F. (2006). Adolescent gambling: understanding the role of stress and coping. *Journal of Gambling Studies*, 22, 195-208. doi:10.1007/s10899-006-9010-z.
- Blinn-Pike, L., Worthy, S. L. & Jonkman, J. N. (2010). Adolescent gambling: a review of an emerging field of research. *Journal of Adolescent Health*, 47, 223-236. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.05.003.
- Bonnaire, C., Bungener, C. & Varescon, I. (2009). Subtypes of French pathological gamblers: comparison of sensation seeking, alexithymia and depression scores. *Journal of Gambling Studies*, 25, 455-471. doi:10.1007/s10899-009-9142-z.
- Bonnaire, C., Bungener, C. & Varescon, I. (2017). Sensation seeking in a community sample of French gamblers: comparison between strategic and non-strategic gamblers. *Psychiatry Research*, 250, 1-9. doi:10.1016/j.psychres.2017.01.057.
- Breen, R. B. & Zimmerman, M. (2002). Rapid onset of pathological gambling in machine gamblers. *Journal of Gambling Studies*, 18, 31-43. doi:10.1023/A:1014580112648.
- Breen, R. B. & Zuckerman, M. (1999). 'Chasing' in gambling behavior: personality and cognitive determinants. *Personality and Individual Differences*, 27, 1097-1111. doi:10.1016/S0191-8869(99)00052-5.
- Calado, F., Alexandre, J. & Griffiths, M. D. (2016). Prevalence of adolescent problem gambling: a systematic review of recent research. *Journal of Gambling Studies*, 33, 397-424. doi:10.1007/s10899-016-9627-5.
- Cerdà Salom, C., Nebot Ibáñez, S., Campos Bacas, D. & Quero Castellano, S. (2016). Validación española del cuestionario de motivos para el juego (GMQ) en población general. *Àgora de Salut*, 3, 95-102. doi:10.6035/AgoraSalut.2016.3.10.
- Cocco, N., Sharpe, L. & Blaszczynski, A. P. (1995). Differences in preferred level of arousal in two sub-groups of problem gamblers: a preliminary report. *Journal of Gambling Studies*, 11, 221-229. doi:10.1007/BF02107116.
- Cooper, M. L., Russell, M., Skinner, J. B. & Windle, M. (1992). Development and validation of a three-dimensional measure of drinking motives. *Psychological Assessment*, 4, 123-132. doi:10.1037/1040-3590.4.2.123.
- Chantal, Y. & Vallerand, R. J. (1996). Skill versus luck: a motivational analysis of gambling involvement. *Journal of Gambling Studies*, 12, 407-418. doi:10.1007/BF01539185.
- Chantal, Y., Vallerand, R. J. & Vallières, E. F. (1995). Motivation and gambling involvement. *The Journal of Social Psychology*, 135, 755-763. doi:10.1080/00224545.1995.9713978.
- Dechant, K. (2014). Show me the money: incorporating financial motives into the Gambling Motives Questionnaire. *Journal of Gambling Studies*, 30, 949-965. doi:10.1007/s10899-013-9386-5.
- Dechant, K. & Ellery, M. (2011). The effect of including a monetary motive item on the Gambling Motives Questionnaire in a sample of moderate gamblers. *Journal of*

- Gambling Studies*, 27, 331-344. doi:10.1007/s10899-010-9197-x.
- Delfabbro, P., King, D. L. & Derevensky, J. L. (2016). Adolescent gambling and problem gambling: prevalence, current issues, and concerns. *Current Addiction Reports*, 3, 268-274. doi:10.1007/s40429-016-0105-z.
- Derevensky, J. L. (2012). *Teen gambling: understanding a growing epidemic*. New York, Rowman & Littlefield Publishers.
- Derevensky, J. L. & Gilbeau, L. (2015). Adolescent gambling: twenty-five years of research. *Canadian Journal of Addiction*, 6, 4-12.
- Dickerson, M. G. (1993). Internal and external determinants of persistent gambling: problems in generalising from one form of gambling to another. *Journal of Gambling Studies*, 11, 249-263. doi:10.1007/BF01015920.
- Dunn, T. J., Baguley, T. & Brunsden, V. (2014). From alpha to omega: a practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *British Journal of Psychology*, 105, 399-412. doi:10.1111/bjop.12046.
- Elosua Oliden, P. & Zumbo, B. D. (2008). Coeficientes de fiabilidad para escalas de respuesta categórica ordenada. *Psicothema*, 20, 896-901.
- Fang, X. & Mowen, J. C. (2009). Examining the trait and functional motive antecedents of four gambling activities: slot machines, skilled card games, sports betting, and promotional games. *Journal of Consumer Marketing*, 26, 121-131. doi:10.1108/07363760910940483.
- Ferrando, P. J. & Lorenzo-Seva, U. (2017). Program FACTOR at 10: Origins, development and future directions. *Psicothema*, 29, 236-240. doi: 10.7334/psicothema2016.304
- Fonseca-Pedrero, E. (2017). Rigor metodológico en el estudio de las adicciones. *Adicciones*, 29, 147-149. doi:10.20882/adicciones.994.
- Fonseca-Pedrero, E., Paíno, M., Lemos-Giráldez, S. & Muñiz, J. (2008). *Construction and validation of the Oviedo Infrequency Scale in Spanish adolescents*. Doctoral dissertation, University of Oviedo, Spain.
- Grant, J. E., Odlaug, B. L., Chamberlain, S. R. & Schreiber, L. R. (2012). Neurocognitive dysfunction in strategic and non-strategic gamblers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38, 336-340. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.006.
- Griffiths, M., Scarfe, A. & Bellringer, P. (1999). The UK national telephone gambling helpline - Results on the first year of operation. *Journal of Gambling studies*, 15, 83-90. doi:10.1023/A:1023071113879.
- Gupta, R. & Derevensky, J. L. (1998). An empirical examination of Jacobs' general theory of addictions: Do adolescent gamblers fit the theory? *Journal of Gambling Studies*, 14, 17-49. doi:10.1023/A:1023046509031.
- Gupta, R., Derevensky, J. & Marget, N. (2004). Coping strategies employed by adolescents with gambling problems. *Child and Adolescent Mental Health*, 9, 115-120. doi:10.1111/j.1475-3588.2004.00092.x.
- Hambleton, R. K. & Zenisky, A. L. (2011). Translating and adapting tests for cross-cultural assessments. In D. Matsumoto & F. J. R. van de Vijver (Eds.), *Cross-cultural research methods in psychology* (46-70). New York: Cambridge University Press.
- Lambe, L., Mackinnon, S. P. & Stewart, S. H. (2015). Validation of the Gambling Motives Questionnaire in emerging adults. *Journal of Gambling Studies*, 31, 867-885. doi:10.1007/s10899-014-9467-0.
- Martín-Fernández, M., Matalí, J.L., García-Sánchez, S., Pardo, M., Lleras, M. & Castellano-Tejedor C. (2017). Adolescents with Internet Gaming Disorder (IGD): profiles and treatment response. *Adicciones*, 29, 125-133. doi:10.20882/adicciones.890.
- McDonald, R. P. (1999). *Test theory: a unified treatment*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- McGrath, D. S., Stewart, S. H., Klein, R. M. & Barrett, S. P. (2010). Self-generated motives for gambling in two population-based samples of gamblers. *International Gambling Studies*, 10, 117-138. doi:10.1080/14459795.2010.49915.
- Moragas, L., Granero, R., Stinchfield, R., Fernández-Arandá, F., Fröberg, F., Aymamí, N., ... Jiménez-Murcia, S. (2015). Comparative analysis of distinct phenotypes in gambling disorder based on gambling preferences. *BMC Psychiatry*, 15, 1-11. doi:10.1186/s12888-015-0459-0.
- Muñiz, J., Elosua, P. & Hambleton, R. K. (2013). Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema*, 25, 151-157. doi:10.7334/psicothema2013.24.
- Myrseth, H. & Notelaers, G. (2017). Is the Gambling Motives Questionnaire really three-dimensional? A proposition of a four-dimensional Gambling Motives Questionnaire-revised. *Addictive Behaviors*, 65, 68-73. doi:10.1016/j.addbeh.2016.10.002.
- Navas, J. F., Billieux, J., Perandrés-Gómez, A., López-Torrecillas, F., Cándido, A. & Perales, J. C. (2017). Impulsivity traits and gambling cognitions associated with gambling preferences and clinical status. *International Gambling Studies*, 17, 1-23. doi:10.1080/14459795.2016.1275739.
- Odlaug, B. L., Marsh, P. J., Won Kim, S. & Grant, J. E. (2011). Strategic vs. nonstrategic gambling: characteristics of pathological gamblers based on gambling preference. *Annals of Clinical Psychiatry*, 23, 105-112.
- Potenza, M. N., Steinberg, M. A., McLaughlin, S. D., Wu, R., Rounsvaille, B. J. & O'Malley, S. S. (2001). Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1500-1505. doi:10.1176/appi.ajp.158.9.1500.
- Stewart, S. H. & Zack, M. (2008). Development and psychometric evaluation of a three-dimensional Gam-

- bling Motives Questionnaire. *Addiction*, 103, 1110-1117.
doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02235.x.
- Stewart, S. H., Zack, M., Collins, P. & Klein, R. M. (2008). Subtyping pathological gamblers on the basis of affective motivations for gambling: Relations to gambling problems, drinking problems, and affective motivations for drinking. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22, 257-268.
doi:10.1037/0893-164X.22.2.257.
- St-Pierre, R. A., Walker, D. M., Derevensky, J. & Gupta, R. (2014). How availability and accessibility of gambling venues influence problem gambling: A review of the literature. *Gaming Law Review and Economics*, 18, 150-172.
doi:10.1089/glre.2014.1824.
- Tabachnick, B. G. & Fidell, L. S. (2007). *Using Multivariate Statistics (5th ed.)*. New York: Allyn and Bacon.
- Wardle, H., Moody, A., Spence, S., Orford, J., Volberg, R., Jotangia, D., ... Dobbie, F. (2011). *British gambling prevalence survey 2010*. London: National Centre for Social Research.
- Winters, K. C., Stinchfield, R. D. & Fulkerson, J. (1993). Toward the development of an adolescent gambling problem severity scale. *Journal of Gambling Studies*, 9, 63-84. doi:10.1007/BF01019925.
- Zuckerman, M. (1994). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge, England: Cambridge University Press.

Appendix. Cuestionario de Motivos de Juego

A continuación, aparecerá una serie de motivos por los cuales es posible que juegues. Por favor, señala con qué frecuencia juegas por cada uno de los siguientes motivos.

¿Con qué frecuencia juegas...	Nunca o casi nunca	Algunas veces	A menudo	Casi siempre o siempre
porque te gusta lo que sientes?	1	2	3	4
porque es excitante?	1	2	3	4
porque te hace sentir bien?	1	2	3	4
porque es divertido?	1	2	3	4
para conseguir un sentimiento intenso o "de subidón"?	1	2	3	4
para olvidar las preocupaciones?	1	2	3	4
porque te ayuda cuando te sientes nervioso o deprimido?	1	2	3	4
para levantarte el ánimo cuando te sientes mal?	1	2	3	4
porque te sientes más seguro de ti mismo?	1	2	3	4
para relajarte?	1	2	3	4
para ser sociable?	1	2	3	4
porque es lo que la mayoría de tus amigos hace cuando se juntan?	1	2	3	4
porque esto hace que una reunión de amigos sea más agradable?	1	2	3	4
como una manera de celebración?	1	2	3	4
porque es algo que haces en ocasiones especiales?	1	2	3	4

Blunted autonomic responses to emotional stimuli in alcoholism: relevance of impulsivity

Respuestas autónomas reducidas ante estímulos emocionales en el alcoholismo: la relevancia de la impulsividad

MARTINA CARMONA-PERERA*, **, XAVIER SUMARROCA-HERNÁNDEZ***, ANGELINA SANTOLARIA-ROSSELL***, MIGUEL PÉREZ-GARCÍA*, ****, *****, GUSTAVO A. REYES DEL PASO*****.

* Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment. School of Psychology, University of Granada, Campus Cartuja s/n. 18071 Granada, Spain. ** Fundació Villablanca, Serveis Assistencials. Hospital Universitari Institut Pere Mata, Ctra. Bellissens s/n. 43204 Reus, Spain. *** Unitat de Conductes addictives (UCA). Hospital Nostra Senyora de Meritxell, C/ dels Escalls, s/n. AD700 Escaldes-Engordany, Andorra. **** Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC). University of Granada, Campus Cartuja s/n. 18071 Granada, Spain. ***** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). University of Granada, Av de Madrid nº 11, 18071 Granada, Spain. ***** Department of Psychology. University of Jaén, Campus de las Lagunillas s/n. 23071 Jaén, Spain.

Abstract

Alcohol dependence is associated with abnormalities in the processing of emotional signals and impulsive alcohol-seeking behaviours, and these alterations compromise the effectiveness of treatment approaches. However, there is a lack of studies linking the experience of emotions to everyday motivationally relevant stimuli in alcohol-dependent individuals using both autonomic and self-report measures. We analysed heart rate (HR), skin conductance (SC) and subjective emotional reactivity to everyday affective stimuli in alcohol-dependent individuals, and their associations with impulsivity and degree of alcohol consumption. SC and HR were continuously monitored in 28 alcohol-dependent individuals and in 31 non-alcohol healthy controls during passive viewing of pleasant, unpleasant, and neutral emotional pictures. Participants assessed the pictures for valence, arousal, and dominance and completed the Barratt Impulsiveness Scale. Alcohol-dependent individuals showed reduced HR and SC reactivity to both positive and negative emotional stimuli. In the case of SC, this blunted response was associated with impulsivity. Furthermore, alcohol-dependents displayed decoupled physiological and subjective responses, with blunted autonomic responses and normal subjective reports regarding emotional stimuli. Our findings indicate that alcohol-dependent individuals failed to use emotional autonomic feedback in response to natural, emotionally relevant stimuli, and provide initial evidence of the contribution of impulsivity to emotional processing deficits in this population. These results are in keeping with the proposed key role played by emotional experience and impulsivity in substance abuse.

Keywords: Alcohol-dependent individuals; Autonomic responses; Emotional experience; Impulsivity; Heart rate; Skin conductance.

Resumen

La dependencia al alcohol está asociada con anormalidades en el procesamiento de las emociones y comportamientos impulsivos en la búsqueda de alcohol. Sin embargo, pocos estudios han analizado las respuestas emocionales hacia estímulos motivacionalmente relevantes en personas dependientes al alcohol usando medidas tanto autónomas como subjetivas. En este estudio se analizó la tasa cardíaca (TC), la conductancia de la piel (CP) y las respuestas subjetivas a estímulos emocionales cotidianos en individuos dependientes al alcohol, y su asociación con la impulsividad y el consumo de alcohol. La TC y la CP fueron registradas en 28 participantes dependientes al alcohol y en 31 participantes sanos durante la visualización pasiva de imágenes emocionales placenteras, desagradables y neutras. Posteriormente, los participantes evaluaron valencia, activación y dominancia de las imágenes y completaron la Escala de Impulsividad de Barratt. Los participantes dependientes mostraron respuestas reducidas en TC y CP, tanto hacia las imágenes emocionales positivas como negativas. En el caso de la CP, estas respuestas se asociaron a la impulsividad. Los participantes dependientes al alcohol mostraron una disociación entre las respuestas fisiológicas y subjetivas, con unas respuestas autónomas disminuidas y unas respuestas subjetivas normales. Estos resultados sugieren que los individuos dependientes al alcohol tienen problemas en utilizar el feedback fisiológico emocional al responder a estímulos emocionales relevantes, y proporcionan una evidencia inicial de la contribución de la impulsividad a los déficits de procesamiento emocional en esta población. Estos resultados son congruentes con el papel clave que juega la experiencia emocional y la impulsividad en el abuso de sustancias.

Palabras clave: Dependencia al alcohol; Respuestas autónomas; Experiencia emocional; Impulsividad; Tasa cardíaca; Conductancia de la piel.

Received: November 2017; Accepted: December 2017.

Send correspondence to:

Gustavo A. Reyes del Paso. Departamento de Psicología. Universidad de Jaén. 23071 Jaén, España. Fax: +34953211881.
E-mail: greyes@ujaen.es.

Alcohol dependence is related to abnormalities in the processing of emotional signals, which could underlie decision-making deficits, mood disorders and poor-quality social interactions (Handelsman et al., 2000; Kornreich et al., 2002; Verdejo-García & Bechara, 2009), thus promoting relapse after abstinence (Allsop, Saunders & Phillips, 2000; Bechara & Damasio, 2002). For example, some studies have implicated poor emotional regulation and emotional expression recognition in alcoholism (Foisy et al., 2007; Uekermann & Daum, 2008), and these deficits have previously been associated with the social impairments observed in this population (Kornreich et al., 2002; Maurage, Campanella, Philippot, Martin & Timary, 2008). Research has also revealed deficits in decision-making tasks, due in part to deficits in engaging with, and regulation of, emotional signals related to the negative consequences of potential decisions, including risky (Fernández-Serrano, Pérez-García, Schmidt Río-Valle & Verdejo-García, 2010; Park et al., 2010), and social decision-making (Breversa et al., 2013; Carmona-Perera, Reyes del Paso, Pérez-García & Verdejo-García, 2013; Carmona-Perera, Clark, Young, Pérez-García & Verdejo-García, 2014).

Moreover, alcohol-dependent patients exhibit a broad spectrum of emotional and mood disturbances, including depression, apathy, emotional flatness, anxiety and impulse control problems (Bjork, Hommer, Grant & Danube, 2004; Mitchell, Fields, D'Esposito & Boettiger, 2005; Mosalhy, Georgiou & Kahn, 2001; Stephens & Duka, 2008). Recent neuropsychological models of addiction have highlighted the contribution of impulsivity to the control of salient reward-driven responses (Bechara, 2005; Carou, Romero & Luengo, 2017; Goldstein & Volkow, 2002; Verdejo-García, Lawrence & Clark, 2008). Therefore, emotional dysfunction may be associated with impulse control problems in response to salient emotional states (Carou et al., 2017; Kreusch, Vilenne & Queremont, 2013; Verdejo-García, Rivas-Pérez, Vilar-López & Pérez-García, 2007). Neuroimaging studies consistently show that chronic alcohol use produces specific neurotoxic effects on frontal lobe areas involved in emotional processing and behavioural self-control (Beck et al., 2012; Stephens & Duka, 2008).

In agreement with dysregulation of reward mechanisms (Robinson & Berridge, 2001, 2003), the emotional component of addictive diseases is characterized by enhancement of the emotional value of addictive reinforcers and increased reward thresholds for natural rewards. Accordingly, addicted individuals may find it difficult to replace addictive behaviors with other, naturally rewarding activities. The somatic marker hypothesis of addiction (Verdejo-García & Bechara, 2009) also posits aberrances in the experience of negative emotions to explain deficits in decision-making. Attenuation or absence of

autonomic feedback (somatic markers) may also account for the reduced ability to consider natural and emotionally relevant stimuli (Ferguson & Katkin, 1996; Goldstein & Volkow, 2002; Roedema & Simons, 1999).

Although evidence of these phenomena in alcoholic individuals remains to be provided, support for these assumptions arises from behavioural and psychophysiological studies of opioid-addicted individuals (Aguilar de Arcos et al., 2008; Chicharro, Pérez-García & Sanjuán 2011; Gerra et al., 2003; Lubman et al., 2009). These studies provide partial support for abnormal subjective and neuroendocrine responses to natural emotionally stimuli. Psychophysiological studies in opioid addicts have also suggested dysregulation of the emotional response to natural emotional stimuli. For example, Gerra et al. (2003) reported blunted heart rates (HRs) in response to unpleasant stimuli in this population, and Lubman et al. (2009) found reduced electromyographic responses to pleasant stimuli. Similarly, reduced skin conductance (SC) responses to reward have been found in gambling addicts (Lole, Gonsalvez, Blaszczynski & Clarke 2012). However, none of these studies have examined emotional and psychophysiological responsiveness in alcohol-dependent individuals.

Taken together, the above evidence suggests emotional processing deficits in alcoholism, which could be associated with the impulsive alcohol-seeking behaviour seen in this population. However, their emotional reactions to everyday (non-drug-related) motivationally relevant stimuli, and the role that impulsivity plays in those reactions, remains largely unknown. This study aimed to investigate subjective (valence, arousal and dominance) and psychophysiological responses (HR and SC) to positive, unpleasant and neutral pictures in abstinent alcohol-dependent (AD) and healthy control (HC) participants. HR deceleration has been interpreted as an indicator of vigilance and attentional control, both in the occidental (e.g., Barry, 2006; Lacey & Lacey, 1970; Tremany & Barry, 2001) and Russian traditions (i.e., the orienting reflex; Sokolov, 1963). In passive view paradigms, HR has also been considered as an indicator of the valence dimension of emotion (Lang, 1995), in which HR decreases usually follow negative-valenced high motivational driven pictures (Lang, Greenwald, Bradley & Hamm, 1993; Palomba, Sarlo, Angrilli, Mini & Stegagno, 2000). SC has been used traditionally as a physiological index of arousal (Lang, 1995), since SC tends to increase during arousing emotions and decrease during relaxing ones (Barry et al., 2004). Impulsivity has been associated with emotionally salient problems in drug users (Verdejo-García et al., 2007). In this context, we also assess the relationship between impulsivity levels, alcohol consumption, and emotional responsiveness.

We hypothesized that alcohol-dependent individuals would show deficient emotional responses to natural,

emotionally relevant stimuli compared to healthy controls. Considering the reward deregulation and somatic marker hypotheses (Robinson & Berridge, 2003; Verdejo-García & Bechara, 2009), these deficits should be found for both pleasant and unpleasant stimuli. Specifically, we predict the following in alcohol-dependents participants: (i) lower subjective responses, in terms of both valence and arousal ratings; (ii) reduced HR and SC reactivity, reflected in a less pronounced deceleration in HR and lower SC responses to both positive and negative emotionally relevant stimuli; and (iii) a negative association between impulsivity scores and physiological responses, and a positive one between impulsivity scores and alcohol consumption.

Methods

Participants

The sample was composed of 28 alcohol-dependent Caucasian individuals and 31 non-alcoholic healthy controls matched for gender, age, laterality and socioeconomic status, but not for years of education (see Table 1). Sociodemographic data were collected from clinical histories taken by clinical staff, and also verified by the evaluator. Alcohol-dependent individuals were recruited as they started psychosocial treatment at the Addicted Behaviors Unit of Nostra Senyora de Meritxell Hospital (Andorra). Inclusion criteria were meeting DSM-IV criteria for alcohol dependence, and a minimum abstinen-

ce duration of 15 days before testing, confirmed by twice-weekly urine analyses (see Table 1 for descriptive data on quantity and duration of drug use). Exclusion criteria included a current diagnosis or history of other psychostimulant abuse/dependence (with the exception of nicotine), co-morbid diagnoses of Axis I or Axis II disorders, history of head injury or neurological disorders, and severe cognitive impairments caused by dementia. Control participants were recruited through word-of-mouth communication among adults living in the same geographical area as the patients. In addition to the above exclusion criteria, controls could not have a current previous diagnosis of substance abuse or dependence, excluding previous or current social drinking (less than 10 units per week) and nicotine.

Instruments

Emotional Stimuli. A set of 30 picture stimuli extracted from the International Affective Picture System (IAPS; Lang, Öhman & Vaitl, 1988) was used. In agreement with Spanish normative ratings (Moltó et al., 2013), we defined three picture categories: (i) Neutral (10 pictures displaying landscapes and household objects), (ii) Pleasant (10 pictures displaying sexual and exciting sports scenes), and (iii) Unpleasant (10 pictures displaying accident-related casualties or mutilations). The codes for the selected pictures were : 4658, 4669, 4670, 4672, 4687, 5621, 8178, 8179, 8186, and 8496 for pleasant; 1525, 3000, 3062, 3068, 3080, 3150, 3250, 9301, 9405, and 9635 for unpleasant; and 7004,

Table 1. Sociodemographic and alcohol use data of alcohol-dependent and control participants.

	Alcohol-dependents Mean (SD)	Controls Mean (SD)	t / χ^2	p-value
Sociodemographic variables				
Age	52.53 (5.79)	48.65 (10.89)	-1.69	0.097
Gender	31(Male)	28 (Male)		
Laterality	29 (Right) / 2 (Left)	26 (Right) / 2 (Left)	0.01	0.916
Years of education	13.71 (2.09)	17.22 (2.86)	5.34	<0.001
Socioeconomic level	8 (L) / 17 (M) / 3 (H)	5 (L) / 21 (M) / 5 (H)	1.47	0.481
Alcohol use variables				
Abstinence alcohol (month)	2.42 (14.02)			
Quantity alcohol per month (SDU)	562.70 (419.02)	21.47 (13.09)	-7.20	<0.001
Duration alcohol consumption (years)	27.63 (8.19)	21.20 (9.69)	-2.70	0.009
Total alcohol consumption (SDU)	197692 (168924)	5203 (4507)	-6.35	<0.001

Note. Total alcohol consumption (lifetime amount) is the product of mean amount × duration; SD: standard deviation; L: low; M: middle; H: high; SDU: standard drinking units.

7009, 7041, 7175, 7185, 7187, 7224, 7233, 7705 and 7950 for neutral. Participants rated their emotional experience according to valence (from 1 –unpleasant– to 9 –pleasant–), arousal (from 1 –relaxed– to 9 –aroused–), and dominance (from 1 –dominant– to 9 –dominated–) through the Self-Assessment Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994). E-Prime software (Psychological Tools, USA) was used to control the timing and presentation of stimuli and to collect the subjective ratings.

Self-reported measures. In addition to the SAM, participants completed the following instruments: (i) Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I; First, 2007); (ii) Interview for Research on Addictive Behavior (IRAB; Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar de Arcos & Pérez-García, 2005); (iii) Millon Clinical Multiaxial Inventory III (MCMI-III; Millon & Davis, 1997); (iv) Symptom Check List, Revised (SCL-90-R; Derogatis, 1977); (v) Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975); and (vi) Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton, Stanford & Barratt, 1995). The first five instruments were used to assess the degree of compliance with the inclusion/exclusion criteria. The BIS-11, used as a measure of impulsive traits, consists of 30 items assessing manifestations of impulsivity, which participants were asked to rate in terms of frequency: never or rarely; occasionally; often; or always or almost always (with scores ranging from 0 to 4). The total impulsivity score, and the three subscale scores (cognitive, motor and non-planning impulsiveness) were collected as dependent measures. The BIS-11 has shown high reliability in assessing risky behaviors (Cronbach's $\alpha = .83$, Stanford et al., 2009). Finally, total lifetime alcohol consumption was calculated as the product of the mean amount and duration of alcohol use.

Psychophysiological Data Acquisition and Processing

SC and HR were recorded using a Biopac MP150 instrument (Biopac Systems Inc., USA). HR, in beats per minute (bpm), was derived from an electrocardiogram (ECG) recorded at 2000 Hz. ECG electrodes (Ag/AgCl) were attached to the participant's right and left ankles, and to the wrist of the non-dominant hand, based on the Einthoven's II derivation. HR was calculated using AcqKnowledge 3.9.1 software and edited for artifacts (when present) via linear interpolation. SC in micro-Siemens (μ S) was recorded at a sampling rate of 30 Hz using Ag–AgCl electrodes filled with an inert 0.05 M NaCl electrolyte cream and attached to the palmar surface of the second and third middle phalanges of each participant's non-dominant hand. In order to extract the response pattern of HR (Δ HR) and SC (Δ SC), we obtained the 0.5 s \times 0.5 s values during the 6 s following picture onset (12 values), expressed as differential scores with respect to the mean obtained during the 3 s before picture onset (baseline).

Procedure Processing

Before testing, all participants signed an informed consent form and were initially assessed using the self-reported measures described above. After 5 min of physiological recording at rest (baseline), participants viewed the set of pictures while physiological data were recorded. The different picture categories (neutral, pleasant and unpleasant) were presented in a counter-balanced order across participants. A white fixation cross appeared 3 s before each picture, which facilitated participants with respect to attending to the screen. Pictures were subsequently displayed for 6 s, followed by a 10 s black screen as an inter-stimulus interval. Participants were instructed to stare at each picture for the entire time it was on screen. After we removed the electrodes, participants observed the pictures again in order to rate them using a computerized version of the SAM, with no time limit applied. The study was approved by the Ethics Committee for Research in Humans of the University of Granada and the Ethics Committee for Clinical Research of Nostra Senyora de Meritxell Hospital.

Statistical Analyses

The two groups differed in years of education (see Table 1), and therefore this variable was included as a covariate in the analysis of self-reported measures. Group differences in impulsivity were tested using univariate ANCOVAs. Subjective ratings of valence, arousal and dominance were analyzed using 2 (Group: alcohol-dependents and healthy controls) \times 3 (Picture Category: neutral, pleasant and unpleasant) mixed-design ANCOVAs. Tonic physiological measures (mean baseline during the 5 min rest period) were analyzed using independent t-tests. Groups differed in SC [alcohol dependents $5.16 \pm 2.57 \mu$ S; controls $3.72 \pm 1.96 \mu$ S; $t = -2.34$, $p = .024$], and HR [alcohol dependents 77.45 ± 13.09 bpm; controls 70.15 ± 12.13 bpm; $t = -2.21$, $p = .031$], and therefore these variables were entered as covariates in the respective physiological analyses. Δ SC and Δ HR during picture-viewing were analyzed using 2(3 \times 12) mixed-design ANCOVAs, with a between-subject factor (group) and two repeated-measures factors [Picture Category and Response Pattern (the 12 0.5 \times 0.5 s, post-stimuli values)]. The Huynh-Feldt procedure was used to adjust for degrees of freedom in the repeated measures analysis. Results are presented with the original degrees of freedom and corrected p values.

To analyze the effects of alcohol use and impulsivity on emotional experience, stepwise multiple regression analyses were performed. As dependent variables, we included the peak physiological responses during viewing of pictures: SC increases (maximum value - baseline) and HR decreases (minimum value - baseline). The predictor variables were total alcohol consumption and BIS-impulsi-

vity total score. We did not include the three BIS subscale scores, given their high correlation with total impulsivity (cognitive: $r = .69$; motor: $r = .85$; non-planning: $r = .88$; all $p < .001$).

Results

Heart Rate

The three-way interaction of Group \times Picture Category \times Response Pattern [$F(22, 1232) = 2.73, p = .024, \eta^2_p = .046$] was significant. Analysis of the Picture Category \times Response Pattern interaction within each group showed significant effects for Controls [$F(22, 660) = 2.79, p = .032, \eta^2_p = .085$], but not for alcohol-dependents [$F(22, 594) = 1.14, p = .343, \eta^2_p = .040$]. In the control group, the HR response was significant both for pleasant [$F(11, 330) = 5.29, p = .010, \eta^2_p = .150$] and unpleasant pictures [$F(11, 330) = 3.55, p = .021, \eta^2_p = .106$], but not for the neutral category [$F(11, 330) = 1.18, p = .317, \eta^2_p = .038$]. In the alcohol-dependent group, the HR response did not reach significance for either picture category. As can be seen in Figure 1 (top), in the control group, pleasant pictures induced an initial HR acceleration up to s 2.5, followed by a pronounced deceleration that was maintained throughout the entire picture presentation [period quadratic trend: $F(1,30) = 5.34, p = .028, \eta^2_p = .151$]. The response pattern to unpleasant pictures is best described by a HR deceleration, albeit of lesser magnitude than that associated with the pleasant pictures [with only the lineal trend being significant: $F(1,30) = 6.65, p = .015, \eta^2_p = .181$].

Skin Conductance

The Group \times Picture Category \times Response Pattern interaction yielded was significant [$F(22, 1232) = 3.74, p = .039, \eta^2_p = .051$]. The SC response pattern differed as a function of picture category in the control group [Picture Category \times Response Pattern: $F(22, 660) = 5.33, p = .003, \eta^2_p = .165$] but not in the alcohol-dependent group [$F(22, 594) = 2.18, p = .106, \eta^2_p = .080$]. A significant SC response was observed in the control group for the pleasant pictures [$F(11, 330) = 3.94, p = .040, \eta^2_p = .127$], but not for the other picture categories. As observed in Figure 1 (bottom), SC increases were seen for pleasant pictures in the control group between s 3 and 6, with the response peaking at 5 s [cubic trends: $F(1,30) = 4.32, p = .047, \eta^2_p = .138$]. No significant SC responses were obtained in the alcohol-dependent group.

Subjective ratings of valence, arousal and dominance (SAM)

There were no significant Group \times Picture Category interactions in terms of subjective ratings of valence [$F(2, 112) = .60, p = .545, \eta^2_p = .011$], arousal [$F(2, 112) = 1.20, p = .306, \eta^2_p = .021$], or dominance [$F(2, 122) = .04, p = .936, \eta^2_p = .001$]. The main effect of Group were not statistically significant for any dimension (all $Fs(1, 56) > 1.65$, all $p > .2$, all $s < .03$). The effect of Picture Category was significant for valence [$F(2, 112) = 10.20, p < .001, \eta^2_p = .154$], and arousal [$F(2, 112) = 3.56, p = .032, \eta^2_p = .060$], but not for dominance [$F(2, 112) = 1.61, p = .208, \eta^2_p = .028$]. Both groups showed the expected differences between valence and arousal ratings across the different Picture Categories, and although the difference in dominance was not significant,

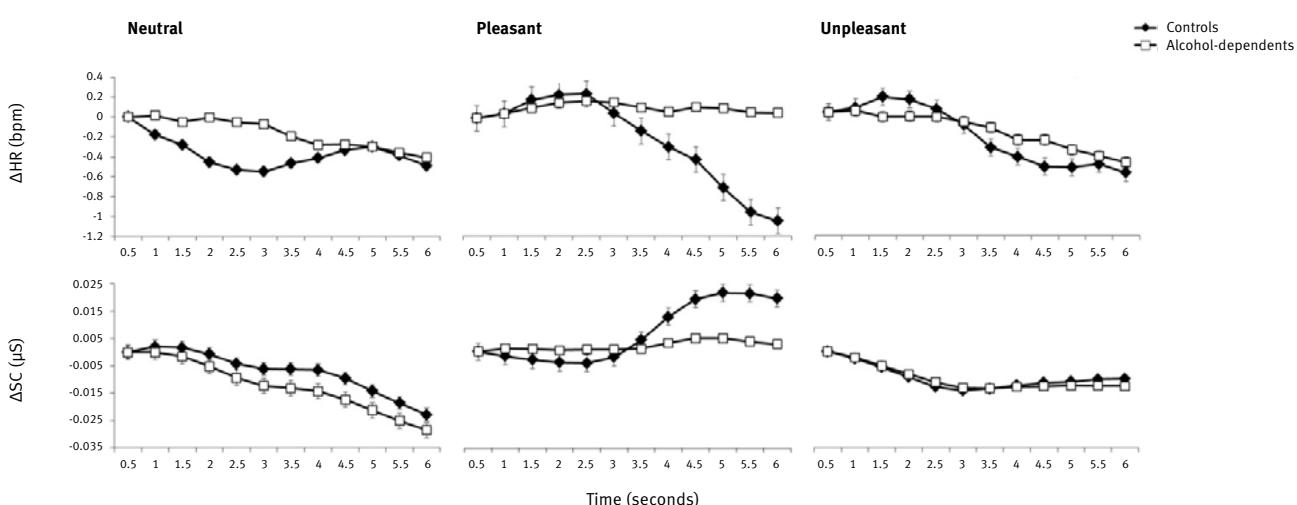


Figure 1. Heart rate (top), and skin conductance (bottom) response during picture viewing as function of Picture Category (Neutral, Pleasant and Unpleasant), and Group (Controls and Alcohol-dependents).

Table 2. Mean and standard deviations (in brackets) of subjective ratings of valence, arousal, and dominance evoked by the three Picture Categories for alcohol-dependent and controls participants.

Subjective ratings	Alcohol dependents			Controls		
	Neutral	Pleasant	Unpleasant	Neutral	Pleasant	Unpleasant
Valence	5.50 (.61)*	7.24 (1.29)*	1.97 (.54)*	5.75 (.93)*	7.54 (1.05)*	1.86 (.60)*
Arousal	4.53 (1.05)*	5.93 (1.66)*	7.45 (.93)*	3.74 (1.43)*	5.72 (1.86)*	7.52 (.81)*
Dominance	8.48 (.98)	7.66 (1.76)	5.79 (2.60)	8.51 (.84)	7.63 (1.19)	5.95 (2.25)

Note. * Significant differences between Picture Categories (p -value < 0.05).

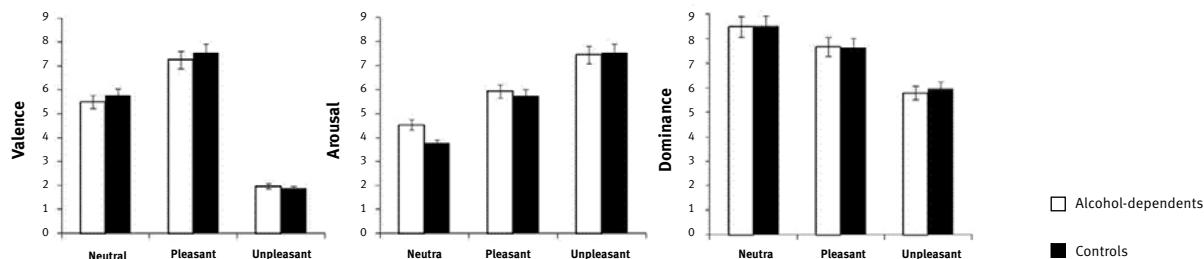


Figure 2. Subjective ratings of valence, arousal, and dominance to pleasant, unpleasant and neutral pictures in alcohol-dependent and control participants. Bars are standard error of the mean.

in agreement with normative data (Moltó et al., 2013), the unpleasant pictures yielded lower dominance scores than all other conditions (see Table 2 and Figure 2).

Impulsive personality traits (BIS-11)

Alcohol-dependent participants showed higher levels of total impulsivity [$F(2, 56) = 21.26, p < .001, \eta^2 = .432$], as well as impulsivity on the three impulsivity subscales [Cognitive: $F(2, 56) = 6.38, p = .003, \eta^2 = .186$; Motor: $F(2, 56) = 20.51, p < .001, \eta^2 = .423$; and Non-planning $F(2, 56) = 9.62, p < .001, \eta^2 = .256$] than the controls participants. In the overall sample, total impulsivity was positively associated with total alcohol consumption ($r = .63, p < .001$). Total impulsivity was also positively correlated with total alcohol consumption in alcohol-dependents ($r = .44, p < .022$), but not in controls ($r = -.05, p < .805$).

Impact of impulsivity and alcohol use on physiological responses

Total impulsivity predicted SC increases in the overall sample during presentation of pleasant [$F(1, 57) = 4.90, p = .031$] and unpleasant pictures [$F(1, 57) = 6.66, p = .012$], while alcohol consumption did not contribute to the prediction models. Total impulsivity was inversely associated with SC increases during presentation of pleasant ($\beta = -.281$) and unpleasant pictures ($\beta = -.323$), explaining 6.3% (R^2 adjusted) of the total variance for pleasant, and 8.9% for unpleasant, pictures. Regression analyses during presentation of pleasant pictures, for the two groups separately, showed that total impulsivity was a significant predictor

only for alcohol-dependents [$F(1, 26) = 8.13, p = .008$] and not for controls. In the alcohol-dependent group, total impulsivity was inversely related to SC increases during presentation of pleasant pictures ($\beta = -.488$), explaining 20.9% of the variance in SC responses (See Table 3). In a hierarchical regression analysis, in which total alcohol consumption was included in block 1 and total impulsivity in block 2, the effect of impulsivity on SC increases during presentation of pleasant pictures remained significant [$F(2, 25) = 4.26, \beta = -.424, p = .026$]. For unpleasant pictures, total impulsivity was marginally associated with SC increases in alcohol-dependents [$F(1, 26) = 2.99, \beta = -.321, p = .096$] and control participants [$F(1, 29) = 3.99, \beta = -.348, p = .055$]. Alcohol consumption was not a significant predictor in any of these models. No significant regression models were found for prediction of the HR responses.

Table 3. Significant results of step-wise multiple regression analysis for prediction of skin conductance responses by total scores in the Barratt Impulsiveness Scale.

Dependent Variable	β	r^2	F	p
Pleasant (total sample)	-.28	.06	4.90	.031
Unpleasant (total sample)	-.32	.09	6.66	.012
Pleasant (alcohol dependent)	-.49	.21	8.13	.008
Unpleasant (alcohol dependent)	-.32	.10	2.99	.096

Note. Adjusted r^2 and standardized β values are indicated.

Discussion

This study aimed to investigate psychophysiological and subjective responses to everyday (non-drug related) emotionally relevant stimuli in alcohol-dependent individuals, and to determine their associations with impulsivity and level of alcohol consumption. Regarding the first aim, although no group differences were observed in subjective ratings of emotional pictures, the findings showed a reduced HR and SC reactivity in alcohol-dependent individuals in comparison with controls participants. The alcohol-dependent group did not exhibit HR deceleration to both positive and negative emotional pictures, or the SC increase to positive emotional pictures seen in the control group. These results suggest a blunted physiological response to both positive and negative everyday emotional stimuli in alcohol-dependent individuals.

The absence of SC and HR responses to positive pictures is in agreement with the postulated deregulation of reward mechanisms in addiction (Robinson & Berridge, 2001, 2003). SC and HR reactivity would be attenuated by the preponderance of alcohol in the reward system, which would replace the motivational value of the natural reinforcers shown in the pictures (Robinson & Berridge, 2001, 2003). Increases in SC are associated with the experience of arousing emotions (Barry et al., 2004, 2006; Lang & Davis, 2006). The absence of an identifiable SC response to positive stimuli in alcohol-dependents could be explained by the strengthened salience of drug stimuli in their motivational systems, coupled with a decreased relevance of natural reinforcers (Robinson & Berridge, 2001, 2003; Verdejo-García, Bechara, Recknor & Perez-García, 2006). These findings are consistent with the results of studies of opiate addicts (Aguilar de Arcos et al., 2008) and addict-gamblers (Lole et al., 2012), which demonstrate blunted arousal (reduced SC) responses to natural reinforcers. The absence of HR deceleration in response to positive pictures in alcohol dependent participants may also be interpreted as an indicator of poor motivational salience, showing reduced attention to natural (non-drug-related) reinforcers (Robinson & Berridge, 2001, 2003; Verdejo-García et al. 2006).

The absence of an HR response to negative pictures in alcohol-dependents, as observed in control participants, is in accordance with the somatic marker hypothesis of addiction (Verdejo-García & Bechara, 2009). This hypothesis maintains that alcohol-dependents would show difficulties in generating physiologically associated aversive emotional signals (Verdejo-García & Bechara, 2009), which may lead to a poor HR response to negative pictures. Passive viewing of negative emotional pictures is generally associated with HR deceleration (Danko, Gracheva, Boytsova & Solovjeva, 2011; Lang et al., 1993; Palomba et al., 2000). The absence of an HR decrease in response to negative stimuli in alcohol-dependents is in accordance with studies that found blunted HR reactivity to negative emotional stimuli, includ-

ing unpleasant pictures (Gerra et al., 2003), and to negative consequences of moral violations (Carmona-Perera et al., 2013).

Therefore, the absence of HR deceleration in alcohol-dependents could reflect both defective engagement with negatively valenced emotions during the viewing of negative pictures, and lower motivational-salience of natural reinforcers during the viewing of positive pictures. These results are consistent with studies about attentional biases towards affective stimuli in addiction; these studies showed enhanced attentional capture by addiction-related cues, and a decreased motivational salience of positive everyday stimuli, in addicted subjects, including gamblers (Hudson, Jacques & Stewart, 2013), opiate users (Lubman, Peters, Mogg, Bradley & Deakin, 2000; Robbins & Ehrnan, 2004), and alcoholics (Garfield, Allen, Cheetham, Simmons & Lubman, 2015; Lambe, Hudson & Stewart, 2015).

Decoupling of physiological and subjective responses was observed in the alcohol-dependents in this study, with blunted autonomic responses and normal subjective reports regarding emotional stimuli. Previous studies on addicted individuals exposed to emotional reactivity paradigms also reported this dissociation between physiological reactivity and subjective emotional responses (Aguilar de Arcos et al., 2008; Gerra et al., 2003). This decoupling could be interpreted in the context of alterations in interoceptive sensitivity in alcoholism and other drug-taking behaviors, given that the stimulating effects of drugs on the autonomic nervous system could result in altered perceptions regarding bodily states (Naqvi & Bechara, 2010; Paulus, Feinstein, Simmons & Stein, 2004; Verdejo-García, Clark & Dunn, 2012). Specifically, alcohol users have shown reduced perception of bodily signals, as measured by heart beat-tracking tasks (Schmidt, Eulenbruch, Langer & Banger, 2013). These results suggest deficiencies in the generation and perception of physiological correlates of emotions in alcohol-dependents, which may originate from the dominance of drug signals (Dunn et al., 2010; Naqvi & Bechara, 2010; Verdejo-García et al., 2012).

Our second aim was to determine the contribution of impulsivity to emotional responsiveness. Firstly, the alcohol-dependent participants displayed greater levels of impulsivity, and this was observed for the three domains measured by the BIS: cognitive, motor, and non-planning, which is in line with previous studies (Bowden-Jones, Phillips, Rogers, Hutton & Joyce 2005; Körner, Schmidt & Soyka, 2015; Petry, 2001). Impulsivity predicted reduced SC responses to both positive and negative emotional stimuli in alcohol-dependent individuals, but did not predict HR responses. Although total impulsivity in alcohol-dependents was associated with total alcohol consumption, alcohol consumption did not predict SC or HR responses. Furthermore, after controlling for total alcohol consumption, impulsivity remained as a significant predictor of SC

increases to pleasant pictures in alcohol-dependents. This result suggests that alcohol consumption is not a relevant factor in mediating the relation between impulsivity and SC responses. Although future work is required to further explore these associations, the results suggest that impulsivity may be a critical factor in explaining the blunted physiological responses to emotional pictures observed in alcohol-dependents, regardless of the total amount of alcohol consumed.

The association found between impulsivity and blunted physiological responses may underline the addiction-related tendency to act rashly during salient positive or negative emotions (Cyders & Smith, 2008). This urgency trait influences attentional processes and may result in decreases in attentiveness to emotional stimuli (Settles, Zapsolski & Smith, 2014; Smith & Cyders, 2016). There is clear support for this urgency trait being a predictor of the onset of, and increases in, substance use, including drinking (Cyders et al., 2010; Kaiser, Bonsu, Charnigo, Milich & Lynam, 2016). Our findings are also in line with gambling task-based physiological studies on addiction, which showed that impaired SC responses were related to impulsive behavior and disadvantageous decision-making, characterized by deficits in the prediction of the long-term negative consequences of actions (Bechara & Damasio, 2002; Dom, Wilde, Hulstijn, Brink & Sabbe, 2006; Fein, Klein & Finn, 2004; Fishbein et al., 2005). Taken together, these results extend previous evidence regarding the relationship between impulsive personality variables and alterations in self-control and emotional regulation in substance abusers (Brenner, Beauchaine & Sylvers, 2005; Clark, Cornelius, Kirisci & Tarter, 2005; Carou et al., 2017; Nigg, Hinshaw & Huang-Pollack, 2006; Ohannessian & Hesselbrock, 2007, Verdejo-García et al., 2007), by showing that impulsivity is associated with a blunted physiological response to natural, emotionally salient stimuli in alcohol-dependents.

Our results should be interpreted in the context of certain methodological limitations. Firstly, the groups were not matched by education level. To address this limitation, we included education as a covariate in the analysis of self-reported measures. Secondly, as the study design was cross-sectional, the current data cannot determine causality, which could be addressed in future studies using models of vulnerability to drug use (Verdejo-García & Bechara, 2009). Third, we only administered a self-reported measure of impulsivity and not a performance task, which should be included in future studies. However, subjective impulsivity measures may be more suitable for indexing the social aspect of impulsive behavior, which is not covered by objective neuropsychological measures (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz & Swann 2001). An additional limitation is the non-measurement of some potential moderators of the link between emotional processing and impulsivity – e.g., personality traits (Muller, Weijers, Boning & Wiesbeck,

2008), or desirability biases towards social and experimental demands (Hess & Kotter-Grühn, 2011; Najström & Jansson, 2006). Future research needs to further elucidate the associations between physiological reactivity to emotional stimuli and impulsivity, and its potential moderator factors.

In summary, reduced HR and SC responses to everyday emotional stimuli could be a prevalent dysfunctional trait in alcohol-dependent individuals. In the case of SC, this blunted response was associated with impulsivity. These results showed autonomic feedback deficits in response to natural, emotionally relevant stimuli in alcoholics, and provide initial proof of the contribution of impulsivity to emotional processing deficits in this population. These findings may have important implications for alcohol-related interventions, which should focus on impulsivity traits and restore the salience of everyday stimuli to potentially improve emotional processing.

Conflict of interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Aguilar de Arcos, F., Verdejo-García, A., Ceverino, A., Montañez-Pareja, M., López-Juárez, E., Sánchez-Barrera, M.,..., Pérez-García, M. (2008). Dysregulation of emotional response in current and abstinent heroin users: negative heightening and positive blunting. *Psychopharmacology*, 198, 159-166. doi:10.1007/s00213-008-1110-2.
- Allsop, S., Saunders, B. & Phillips, M. (2000). The process of relapse in severely dependent male problem drinkers. *Addiction*, 95, 95-106. doi:10.1046/j.1360-0443.2000.9519510.x.
- Barry, R.J. (2006). Promise versus reality in relation to the unitary orienting reflex: a case study examining the role of theory in psychophysiology. *International Journal of Psychophysiology*, 62, 353-366. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.01.004.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Rushby, J.A. & Ploskova, E. (2004). EEG differences in children as a function of resting-state arousal level. *Clinical Neurophysiology*, 115, 402-408. doi:10.1016/S1388-2457(03)00343-2.
- Beck, A., Wustenberg, T., Genauck, A., Wräse, J., Schlagnhauf, F., Smolka, M.N., Mann, K. & Heinz, A. (2012). Effect of Brain Structure, Brain Function, and Brain Connectivity on Relapse in Alcohol-Dependent Patients. *Archives of General Psychiatry*, 69, 842-853. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2026.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8, 1458-1463. doi:10.1038/nn1584.

- Bechara, A. & Damasio, A. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, 40, 1675-1689. doi:10.1016/S0028-3932(02)00015-5.
- Bjork, J.M., Hommer, D.W., Grant, S.J. & Danube, C. (2004). Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1/type 2 like traits. *Alcohol*, 34, 133-150. doi:10.1016/j.alcohol.2004.06.012.
- Bowden-Jones, H., Phillips, M., Rogers, R., Hutton, S. & Joyce, E. (2005). Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 17, 417-420. doi:10.1176/jnp.17.3.417.
- Bradley, M.M. & Lang P.J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59. doi:10.1016/0005-7916(94)90063-9.
- Brenner, S.L., Beauchaine, T.P. & Sylvers, P.D. (2005). A comparison of psychophysiological and self-report measures of BAS and BIS activation. *Psychophysiology*, 42, 108-115. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00261.x.
- Breversa, D., Noëla, X., Ermerb, E., Dabiria, D., Verbancka, P. & Kornreich, C. (2013). Unfairness sensitivity and social decision-making in individuals with alcohol dependence: A preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 772-775. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.08.013.
- Carmona-Perera, M., Clark, L., Young, L., Pérez-García, M. & Verdejo-García, A. (2014). Impaired decoding of fear and disgust predicts utilitarian moral judgment in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 38, 179-185. doi:10.1111/acer.12245.
- Carmona-Perera, M., Reyes del Paso, G.A., Pérez-García, M. & Verdejo-García, A. (2013). Heart rate correlates of utilitarian moral decision-making in alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 413-419. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.023.
- Carou, M., Romero, E. & Luengo, M.A. (2017). Profiles of drug addicts in relation to personality variables and disorders. *Adicciones*, 29, 113-124. doi:10.20882/adicciones.889.
- Chicharro, J., Pérez-García, A.M. & Sanjuán, P. (2011). Emotional responsiveness of substance abusers under outpatient treatment. *Adicciones*, 24, 59-68.
- Cyders, M.A. & Smith, G.T. (2008). Emotion-based dispositions to rash action: positive and negative urgency. *Psychological Bulletin*, 134, 807-828. doi:10.1037/a0013341.
- Cyders, M.A., Zapolski, T.C.B., Combs, J.L., Settles, R.F., Fillmore, M.T. & Smith, G.T. (2010). Experimental effect of positive urgency on negative outcomes from risk-taking and on increased alcohol consumption. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 367-375.
- Clark, D.B., Cornelius, J.R., Kirisci, L. & Tarter, R.E. (2005). Childhood risk categories for adolescent substance involvement: a general liability typology. *Drug and Alcohol Dependence*, 77, 13-21. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.06.008.
- Danko, S.G., Gracheva, L.V., Boytsova, Y.A. & Solovjeva, M.I. (2011). Induction of emotional states by reading aloud texts with various emotional valences and changes in the EEG power in the beta and gamma frequency bands. *Human Physiology*, 37, 555-558. doi:10.1134/S0362119711040062.
- Derogatis, L.R. (1977). *SCL-90-R: Administration, scoring and procedures Manual I for the revised version of other instruments of the Psychopathology Rating Scale series*. John Hopkins University, Baltimore.
- Dom, G., Wilde, B., Hulstijn, W., Brink, W. & Sabbe, B. (2006). Decision-making deficits in alcohol-dependent patients with and without comorbid personality disorder. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 30, 1670-1677. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00202.x.
- Dunn, B.D., Stefanovitch, I., Evans, D., Oliver, C., Hawkins, A. & Dalgleish, T. (2010). Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety-and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour Research and Therapy*, 48, 1133-1138. doi:10.1016/j.brat.2010.07.006.
- Fein, G., Klein, L. & Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 28, 1487-1491. doi:10.1097/01.ALC.0000141642.39065.9B.
- Fernández-Serrano, M.J., Pérez-García, M., Schmidt Río-Valle, J. & Verdejo-García, A. (2010). Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *Journal of Psychopharmacology*, 24, 1317-1332. doi:10.1177/0269881109349841.
- Ferguson, M.L. & Katkin, E.S. (1996). Visceral perception, anhedonia, and emotion. *Biological Psychology*, 42, 131-145. doi:10.1016/0301-0511(95)05151-1
- First, M.B., 2007. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders: SCID-I*. Biometrics Research Department. New York State Psychiatric Institute, New York.
- Fishbein, D., Hyde, C., Eldreth, D., London, E.D., Matochik, J., Ernst, M.,...Kimes, A. (2005). Cognitive performance and autonomic reactivity in abstinent drug abusers and nonusers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 13, 25-40. doi:10.1037/1064-1297.13.1.25.
- Foisy, M.L., Kornreich, C., Fobe, A., D'Hondt, L., Pelc, I., Hanak, C., Verbanck, P. & Philippot, P. (2007). Impaired emotional facial expression recognition in alcohol dependence: do these deficits persist with midterm abstinence? *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 31, 404-410. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00321.x.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-98.

- Garfield, J.B., Allen, N.B., Cheetham, A., Simmons, J.G. & Lubman, D.I. (2015). Attention to pleasant stimuli in early adolescence predicts alcohol-related problems in mid-adolescence. *Biological Psychology*, 108, 43-50. doi:10.1016/j.biopsych.2015.03.014.
- Gerra, G., Baldaro, B., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Raggi, M.A. & Bambrilla, F. (2003). Neuroendocrine responses to experimentally induced emotions among abstinent opioid-dependent subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, 71, 25-35. doi:10.1016/S0376-8716(03)00065-6.
- Goldstein, R.Z. & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652. doi:10.1176/appi.ajp.159.10.1642.
- Handelman, L., Stein, J.A., Bernstein, D.P., Oppenheim, S.E., Rosenblum, A. & Magura, S. (2000). A latent variable analysis of coexisting emotional deficits in substance abusers: alexithymia, hostility, and PTSD. *Addictive Behaviors*, 25, 423-428. doi:10.1016/S0306-4603(99)00010-6.
- Hess, T. M. & Kotter-Grühn, D. (2011). Social knowledge and goal-based influences on social information processing in adulthood. *Psychology and Aging*, 26, 792-802. doi:10.1037/a0023775.
- Hudson, A., Jacques, S. & Stewart, S.H. (2013). Selective attention to emotional pictures as a function of gambling motives in problem and non-problem gamblers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27, 1079-1091. doi: 10.1037/a0031863.
- Kaiser, A., Bonsu, J.A., Charnigo, R.J., Milich, R. & Lynam, D.R. (2016). Impulsive Personality and Alcohol Use: Bidirectional Relations over One Year. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77, 473-482. doi:10.15288/jsad.2016.77.473.
- Körner, N., Schmidt, P. & Soyka, M. (2015). Decision making and impulsiveness in abstinent alcohol-dependent people and healthy individuals: a neuropsychological examination. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 10, 24. doi: 10.1186/s13011-015-0020-7.
- Kornreich, C., Philippot, P., Foisy, M.L., Blairy, S., Raynaud, E., Dan,...Verbanck, P. (2002). Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 394-400.
- Kreusch, F., Vilenne, A. & Queremont, E. (2013). Response inhibition toward alcohol-related cues using an alcohol go/no-go task in problem and non-problem drinkers. *Addictive Behaviors*, 38, 2520-2528. doi:10.1016/j.addbeh.2013.04.007.
- Lacey, J.I. & Lacey, B.C. (1970). Some autonomic-central nervous system interrelationships. In: Black, P. (Ed.), *Physiological Correlates of Emotion*. Academic Press, New York, pp. 205-227.
- Lambe, L., Hudson, A. & Stewart, S.H. (2015). Drinking motives and attentional bias to affective stimuli in problem and non-problem drinkers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29, 312-316. doi:10.1037/adb0000021.
- Lang, P.J., Öhman, A. & Vaitl, D. (1988). *The International Affective Picture System [Photographic Slides]*. Gainesville, FL: University of Florida, Center for Research in Psychophysiology.
- Lang, P.J., Greenwald, M.K., Bradley, M.M. & Hamm, A.O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30, 261-273. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb03352.x.
- Lang, P.J. (1995). The emotion probe: Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50, 372-385. doi:10.1037/0003-066X.50.5.372.
- Lang, P.J. & Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: Reflex foundations in animal and human research. *Progress in Brain Research*, 156, 3-29. doi:10.1016/S0079-6123(06)56001-7.
- Lole, L., Gonsalvez, C.J., Blaszcynski, A. & Clarke, A.R. (2012). Electrodermal activity reliably captures physiological differences between wins and losses during gambling on electronic machines. *Psychophysiology*, 49, 154-163. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01290.x.
- Lubman, D.I., Yücel, M., Kettle, J.W., Scaffidi, A., Mackenzie, T., Simmons, J.G. & Allen, N.B. (2009). Responsiveness to drug cues and natural rewards in opiate addiction: associations with later heroin use. *Archives of General Psychiatry*, 66, 205-212. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.522.
- Lubman, D.I., Peters, L.A., Mogg, K., Bradley, B.P. & Deakin, J.F. (2000). Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychological Medicine*, 30, 169-175. doi:10.1017/S0033291799001269.
- Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Martin, S. & Timary, P. (2008). Face processing in chronic alcoholism: a specific deficit for emotional features. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 32, 600-606. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00611.x.
- Mitchell, J.M., Fields, H.L., D'Esposito, M. & Boettiger, C.A. (2005). Impulsive responding in alcoholics. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 29, 2158-2169. doi:10.1097/01.alc.0000191755.63639.4a.
- Millon, T. & Davis, R.D. (1997). The MCMI-III: present and future directions. *Journal of Personality Assessment*, 68, 69-85. doi:10.1207/s15327752jpa6801_6.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M. & Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 2158, 1783-1793. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1783.
- Moltó, J., Segarra, P., López, R., Esteller, A., Fonfría, A., Pastor, M.C. & Poy, R. (2013). Spanish adaptation of the "International Affective Picture System" (IAPS). Third part. *Anals of Psicología*, 29, 965-984.

- Moselhy, H.F., Georgiou, G. & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 357-368. doi:10.1093/alc/36.5.357.
- Muller, S.E., Weijers, H.G., Boning, J. & Wiesbeck, G.A. (2008). Personality traits predict treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Neuropsychobiology*, 57, 159-164. doi:10.1159/000147469.
- Najström, M. & Jansson, B. (2006). Unconscious responses to threatening pictures: interactive effect of trait anxiety and social desirability on skin conductance responses. *Cognitive Behaviour Therapy*, 35, 11-18. doi:10.1080/16506070510011566.
- Naqvi, N.H. & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain, Structure & Function*, 214, 435-450. doi:10.1007/s00429-010-0268-7.
- Nigg, J.T., Hinshaw, S.P. & Huang-Pollack, C. (2006). Disorders of attention and impulse regulation. In: Cicchetti, D., Cohen, D. (Ed.), *Developmental psychopathology* (pp. 358-403). New York: Wiley. doi:10.1002/9780470939406.ch9.
- Ohannessian, C.M. & Hesselbrock, V.M. (2007). Do Personality Characteristics and Risk Taking Mediate the Relationship Between Paternal Substance Dependence and Adolescent Substance Use? *Addictive Behaviors*, 32, 1852-1862. doi:10.1016/j.addbeh.2006.12.017.
- Palomba, D., Sarlo, M., Angrilli, A., Mini, A. & Stegagno, L. (2000). Cardiac responses associated with affective processing of unpleasant film stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 36, 45-57. doi:10.1016/S0167-8760(99)00099-9.
- Park, S.Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M.X., Dolan, R.J., Wrage, J. & Heinz, A. (2010). Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *Journal of Neuroscience*, 30, 7749-7753. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-09.2010.
- Patton, J.H., Stanford, M.S. & Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768-774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:6%3C768.
- Paulus, M.P., Feinstein, J.S., Simmons, A. & Stein, M.B. (2004). Anterior cingulate activation in high trait anxious subjects is related to altered error processing during decision making. *Biological Psychiatry*, 55, 1179-1187. doi:10.1016/j.biopsych.2004.02.023.
- Petry, N.M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, 154, 243-250. doi:10.1007/s002130000638.
- Roedema, T.M. & Simons, R.F. (1999). Emotion processing deficit in alexithymia. *Psychophysiology*, 36, 379-387. doi:10.1017/S0048577299980290.
- Robbins, S.J. & Ehrman, R.N. (2004). The role of attentional bias in substance abuse. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, 243-260. doi:10.1177/1534582305275423.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-114.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25-53. doi:10.1046/j.1360-0443.2001.9611038.x.
- Settles, R.E., Zapsolski, T.C.B. & Smith, G.T. (2014). Longitudinal test of a developmental model of the transition to early drinking. *Journal of Abnormal Psychology*, 123, 141-151. doi:10.1037/a0035670.
- Schmidt, A.F., Eulenbruch, T., Langer, C. & Banger, M. (2013). Interoceptive Awareness, Tension Reduction Expectancies and Self-Reported Drinking Behavior. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 472-477. doi:10.1093/alc/agt024.
- Smith, G.T. & Cyders, M.A. (2016). Integrating affect and impulsivity: The role of positive and negative urgency in substance use risk. *Drug and Alcohol Dependence*, 163, 3-12. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.08.038.
- Sokolov, E.N. (1963). Higher Nervous Functions: The Orienting Reflex. *Annual Review of Psychology*, 25, 545-580.
- Stanford, M.S., Mathias, C.W., Dougherty, D.M., Lake, S.L., Anderson, N.E. & Patton, J.H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385-395. doi:10.1016/j.paid.2009.04.008.
- Stephens, D.N. & Duka, T. (2008). Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 363, 3169-3179. doi:10.1098/rstb.2008.0097.
- Tremayne, P. & Barry, R.J. (2001). Elite pistol shooters: physiological patterning of best vs. worst shots. *International Journal of Psychophysiology*, 41, 19-29. doi:10.1016/S0167-8760(00)00175-6.
- Uekermann, J. & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism: a link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction*, 103, 726-735. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02157.x.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, Aguilar de Arcos, F. & Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MPMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*, 30, 89-101.
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E.C. & Pérez-García, M. (2006). Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive, and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 405-415.
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., Vilar-López, R. & Pérez-García, M. (2007). Strategic self-regulation, decision-making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 86, 139-146.

Verdejo-García, A., Lawrence, A.J. & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32, 777-810. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.05.024.

Verdejo-García, A. & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56, 48-62. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.035.

Verdejo-García, A., Clark, L. & Dunn, B.D. (2012). The role of interoception in addiction: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1857-1869. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.05.007.

Exercise addiction measure through the *Exercise Addiction Inventory (EAI)* and health in habitual exercisers. A systematic review and meta-analysis

Adicción al ejercicio medida a través del Exercise Addiction Inventory (EAI) y salud en deportistas habituales. Una revisión sistemática y meta-análisis

JAVIER SIMÓN-GRIMA*, NEREA ESTRADA-MARCÉN*, JESÚS MONTERO-MARÍN**.

* Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Universidad de Zaragoza, Huesca, Spain.

** Red de Investigación en Atención Primaria (REDIAPP), Zaragoza, Spain.

Abstract

Research on physical exercise addiction is becoming more frequent due to the importance of excessive physical activity on health in general. Different studies have investigated the prevalence of risk of exercise addiction (REA) and its consequences. Furthermore, there exist a series of contradictions regarding the relationship between REA and other variables associated with physical training. One goal of this systematic review and meta-analysis consists of analysing possible differences in prevalence, age, general health (mental and physical quality of life, eating disorders) and physical training (hours/week) between groups with REA and non-addicted groups. The Exercise Addiction Inventory (EAI) was used to undertake this research. Research was carried out in electronic databases such as Pubmed, SPORTDiscus or Scopus. Inclusion criteria: Studies were eligible as long as participants were measured with EAI, results showed prevalence of REA and/or EAI score, and the study was observational. Twenty studies met the established eligibility criteria for inclusion in the systematic review, whereas seventeen studies were included in the meta-analysis. Regarding mental quality of life, results showed lower values for the exercise addiction risk group, compared with the non-addicted group. The exercise addiction group was younger than the non-addicted group and dedicated more weekly hours to physical training. Subjects with REA have a lower health profile than those with non-REA. However, more research is required, given the lack of consensus on how to measure exercise addiction and the scarce number of studies to date.

Keywords: Addiction; Disorder; Physical activity; Quality of life; Training.

Resumen

Cada vez es más frecuente la investigación sobre adicción al ejercicio debido a la importancia del exceso de actividad física en la salud general. Diferentes estudios han investigado la prevalencia del riesgo de adicción al ejercicio (RAE) y sus consecuencias, existiendo contradicciones con respecto a la asociación entre el RAE y las variables asociadas al entrenamiento. Uno de los objetivos de esta revisión sistemática fue analizar los estudios que han usado el *Exercise Addiction Inventory (EAI)* para valorar el RAE, así como realizar un meta-análisis para observar las posibles diferencias entre grupos con y sin RAE respecto a la prevalencia, edad, variables de salud (calidad de vida física y mental, desórdenes alimentarios) o de entrenamiento físico (horas/semana). Las búsquedas de estudios se realizaron en bases de datos electrónicas como Pubmed, SPORTDiscus o Scopus, y se hicieron utilizando términos de indexación y palabras clave relacionados con materias médicas o ciencias del deporte. Los criterios de inclusión fueron: participantes evaluados con el EAI; resultados reportados de prevalencia de RAE y/o puntuación en dicho cuestionario; diseño observacional. Veinte estudios cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y 17 fueron incluidos en el meta-análisis. Los resultados mostraron peores valores en calidad de vida mental y trastornos de alimentación en el grupo con RAE comparado con el grupo sin RAE. Además, el grupo con RAE era más joven y realizaba más horas de entrenamiento semanal. No obstante, es necesaria más investigación.

Palabras clave: Adicción; Trastorno; Actividad física; Calidad de vida; Entrenamiento.

Received: June 2017; Accepted: February 2018.

Send correspondence to: Javier Simón Grima. C/Julian Sanz Ibañez nº42 Esc.2 4-C. CP: 50017 (Zaragoza)
Phone +34 675323197. E-mail: jsimongrima@hotmail.com

Although benefits of physical exercise are commonly well-known (Kokkinos & Myers, 2010), there is now a growing literature that a small minority of people can experience various negative consequences of over practicing exercise (Berczik et al., 2012). This is the reason why it has been suggested that there may exist a limit in the exercise volume that results in negative health effects, such as the risk of exercise addiction (Szabo, Griffiths, de La Vega Marcos, Mervó & Demetrovics, 2015). Exercise addiction has been described as a morbid pattern of behavior in which the usually exercising individual loses control over his or her exercise habits and acts compulsively, exhibits dependence and experiences negative consequences on health as well as on his or her social and professional life (Szabo et al., 2015). In this systematic review, the term “addiction” has been considered to be the most appropriate one, because some scholars (Berczik et al., 2012) have emphasized this term since it includes both dependence and compulsion (Goodman, 1990). A significant limitation is the use of multiples terminologies to describe the same phenomenon, including ‘exercise addiction’ (Berczik et al., 2012), ‘exercise dependence’ (Hausenblas & Downs, 2002a; Pasman & Thompson, 1988), ‘obligatory exercising’ (Pasman & Thompson, 1988), ‘exercise abuse’ (Davis, 2000), and ‘compulsive exercise’ (Dalle Grave, Calugi & Marchesini, 2008). To assess the negative effects of excessive exercise, several instruments have been developed and reviewed (Allegre, Souville, Therme & Griffiths, 2009), such as the ‘Compulsive Exercise Test’ (Taranis, Touyz & Meyer, 2011), the ‘Exercise Dependence Scale’ (Hausenblas & Downs, 2002a), the ‘Exercise Dependence Questionnaire’ (Ogden, Veale, & Summers, 1997) and the ‘Exercise Addiction Inventory’ (EAI) (Griffiths, Szabo, & Terry, 2005), that provide a range of risk scores instead of a diagnosis (Szabo et al., 2015). Although people with exercise addiction develop loss of control in such ways that exercise becomes an obligation and overage (Szabo et al., 2015; Mónok et al., 2012), the exercise addiction has not officially been classified as a mental disorder in the latest (fifht) edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (*American Psychiatric Association*, 2013).

On the basis of symptoms derived from exercise addiction (Szabo et al., 2015), the EAI was developed to screen for this pathology (Griffiths et al., 2005). It consists of 6 questions based on the 6 general components of addiction (salience, mood modification, tolerance, withdrawal symptoms, social conflict, and relapse) (Griffiths, 1996). The responses are rated on a 5-point Likert scale ranging from 1 (*strongly disagree*) to 5 (*strongly agree*) and a sum score is calculated (range 6-30 points), where a score ≥ 24 indicates probable exercise addiction. Regarding psychometric properties of EAI, they have shown satisfactory results in different studies, with

adequate values on validity and reliability (Lichtenstein, Christiansen, Bilenberg, & Stoving, 2014; Lichtenstein & Jensen, 2016; Mónok et al., 2012; Sicilia, Alias-Garcia, Ferriz, & Moreno-Murcia, 2013). Furthermore, a recent cross-cultural re-evaluation of the EAI in five countries showed that despite some inter-country differences, the EAI is still an appropriate instrument to assess exercise addiction (Griffiths et al., 2015).

Several studies have researched exercise addiction using the EAI in distinct population samples and the prevalence of exercise addiction risk and/or the relationship of this on different physical and mental health variables (Cunningham, Pearman, & Brewerton, 2016; De la Vega, Parastatidou, Ruiz-Barquin & Szabo, 2016; Li, Nie & Ren, 2015; Lichtenstein, Andries, Hansen, Frystyk & Stoving, 2015; Lichtenstein, Christiansen, Elklist, Bilenberg & Stoving, 2014; Lichtenstein & Jensen, 2016; Maraz, Urban, Griffiths & Demetrovics, 2015; Mayolas-Pi et al., 2017; Mónok et al., 2012; Sicilia et al., 2013; Szabo, De la Vega, Ruiz-Barquín & Rivera, 2013; Weinstein, Maayan & Weinstein, 2015). Nonetheless, there is a large variability among studies on the prevalence of REA (Szabo et al., 2015). Furthermore, overtraining volume has been highlighted among the numerous objective and subjective factors that could explain this variability (Adams, Miller & Kraus, 2003; Chapman & De Castro, 1990). Currently, the relationship between REA and training volume is contradictory (Cook et al., 2013; Szabo et al., 2013) since several authors affirm that exercising excessively does not necessarily indicate a disorder and that this fact is not necessarily maladaptive (Szabo et al., 2015). The relationship between REA and other variables associated with training such as weekly frequency, hours per week and others, is also confusing or unknown (Freimuth, Moniz, & Kim, 2011; Youngman & Simpson, 2014). A previous systematic review carried out by Hausenblas & Downs (Hausenblas & Downs, 2002b) about exercise dependence, concluded that results had been inconclusive due, in part, to a lack of experimental research, inconsistent or nonexistent control groups, discrepant operational criteria or inappropriate measures of exercise dependence. Therefore and because of the increasing number of studies on exercise addiction in recent years (Szabo et al., 2015), a meta-analytic review is needed to clarify and join these results to advance through knowledge in the area, evaluate methodological limitations and provide an overview of exercise addiction defined by the EAI-score. This might be a starting point for future systematic reviews that include more instruments to assess the mentioned disorder.

Accordingly, the main objective of the present study was, in habitual exercisers:

- To evaluate the possible existing of differences in quality of life (physical and mental) among people with REA and people without REA.

A secondary objective was, in habitual exercisers:

- To assess possible differences in eating disorders, age and hours of weekly training among people with REA and people without REA.

Method

This review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Moher et al., 2015). The review was registered in the International Database of Prospectively Systematic Reviews (PROSPERO registration number: CRD42017065252).

Inclusion and Exclusion Criteria

Studies were included in the systematic review if:

- The exercise addiction was assessed with the EAI.
- The studies showed results about the prevalence of exercise addiction and/or the score in the questionnaire EAI.
- Design was observational study.

We excluded studies that only assess exercise addiction using questionnaires different from the EAI due to the conceptual dispersion in which the current state of the matter is found, and because EAI is the recommended instrument to assess exercise addiction in general (Griffiths et al., 2015). We excluded studies whose language was different from English or Spanish. In addition to the previous ones, the inclusion criteria for meta-analyse were:

The study reported prevalence of REA and/or results on physical and mental quality of life, age or eating disorders between REA group and non-addicted group.

Information Sources and Search Strategy

Initial electronic database searches were performed up to March 27th 2017 using Pubmed, SPORTDiscus, Scopus, Science Direct and ProQuest Psychology Database. The electronic database search was updated on May 30th 2017. Medical subject headings (MeSH), database indexing terms, keywords and Boolean operators (AND/OR) were used in the search strategy. Terms were grouped into themes related to exercise addiction, dependence of exercise and health. For Pubmed, search terms included: "exercise addiction" [Title] OR "dependence exercise" [Title] AND EAI [Title/Abstract] OR "Exercise Addiction Inventory" [Title/Abstract]. For SPORTDiscus we used limiters like English and Spanish; Journal Academic; TI (Title) "Exercise addiction" OR "dependence of exercise" AND AB (Abstract) "EAI" OR AB (Abstract) "Exercise Addiction Inventory". All searches were leaded by the same author (JS). Search results were collated using Endnote software (Thomson Reuters, New York), and duplicates were removed. The title and abstract of the remaining studies were screened for relevance (JS). Full

texts of potentially appropriate studies were obtained and independently assesed for elegibility by two authors (JS/ NE) according to the inclusion criteria. Reference lists and citations of selected manuscripts and relevant review articles were examined for potentially eligible studies (JS).

Data Extraction Process

Study characteristics including sample size, age, weight, height, education level, marital status, characterisation of samples, exercise mode, measures, groups, score-EAI and/or prevalence of exercise addiction (EA), variables analized (injury risk, REA, activity level, physical and mental quality of life, eating disorders, etc), type of study and outcomes; were extracted for selected studies (JS). Means (standard deviations) and frequencies (proportions) of the primary (physical and mental quality of life) and secondary outcomes (age, prevalence of EA and hours of training) for exercise addiction group and comparator groups were extracted (JS). Reviewers (JS/NE) were not blinded by authors or institutions at any stage of the selection or data collection process.

Data Items

Exercise addiction risk (score-EAI) was the primary outcome. It has been described as a morbid pattern of behaviour in which the habitually exercising individual loses control over his or her exercise habits and acts compulsively, exhibits dependence and experiences negative consequences on health as well as in his or her social and professional life (Szabo et al., 2015). Prevalence of EA was defined as the proportion of the participants who were found to score above 24 on the EAI. Age (years) was defined as the length of time during which a being or thing has existed. Quality of life (score-SF36) was defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns (Saxena, Carlson, & Billington, 2001). Eating disorder (score-EDI-2) (Garner, 1991; Garner, Olmstead, & Polivy, 1983) describes illnesses that are characterized by irregular eating habits and severe distress or concern about body weight or shape. These disorders have become an emerging pathology in developed and developing countries, becoming the third most common chronic disease found among teenagers after obesity and asthma (Gonzalez, Kohn, & Clarke, 2007). Hours per week of exercise is a variable associated with training, such as weekly frequency, intensity or years of sports practice.

Risk of Bias in Individual Studies

Risk of bias was assessed by using the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Vandenbroucke et al., 2014). Two authors (JS/NE) independently assessed risk of bias. Appraisal of

study quality was performed according to subject expertise (led by JM) and guided by the risk of bias assessment tool.

Data management

The mean and standard deviation (SD) of participant physical characteristics, age and score-EAI, education level, marital status, sample size, country, exercise mode and comparison groups were used to subjectively determine methodological heterogeneity of the meta-analysis (JS/JMM). Data for exercise addiction risk group and non-addicted group were analysed using OpenMetaAnalyst version 3.1.0, and they were expressed as a standardised mean difference (adjusted Hedges' g), and a 95% confidence interval (95% CI). If the 95% CI included zero, we concluded there were no significant effects. Statistical heterogeneity was assessed using the I^2 statistic in order to determine the percentage of the variability in estimations of the effect due to heterogeneity rather than sampling error. Pooled estimations of the effect, and 95% CIs, as a weighted average of the standardized mean difference estimated in individual studies were calculated. A random-effects model was used to figure out the pooled effect, because high levels of heterogeneity were expected. We performed a subsequent analysis to obtain the overall mean age, and the overall mean prevalence of exercise addiction on the studies analyzed.

Results

Participants and Included Studies

Figure 1 details the PRISMA (Moher et al., 2015) flow chart. This search was carried out in 5 databases and after removing duplicates, fifty-two studies were screened. Twenty studies out of the previously mentioned fifty-two, were selected to systematic review and seven studies were not included. Seventeen of them were included in the meta-

analysis and three of them were not included because they did not analyze prevalence or target variables. Participant characteristics are shown in Table 1 and study details in Table 2. Participants of the studies selected were born in England (n=3), China (n=1), France (n=1), Spain (n=3), EEUU (n=2), Hungary (n=3), Italy (n=2) and Denmark (n=4). The studies included were published between 2005 and 2017. The overall age range of participants in the different studies was 16-40 years. The mode of exercise analyzed in the different studies was very varied and it included weight lifters, crossfitters, triathletes, cyclists,

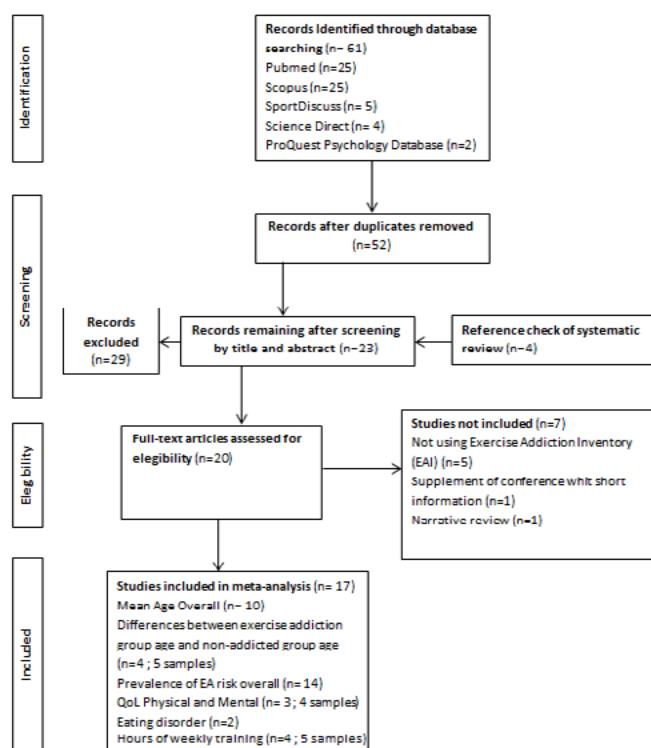


Figure 1. PRISMA flow diagram. PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Shamseer et al., 2015)

Table 1. Characteristics of participants in included studies

Study	Number of Participants and country	Age (years) M (SD)	Height (cm) M (SD)	Weight (kg) M (SD)	Education (%)	Marital Status (%)	Characterisation
Babusa et al. 2015	304 participants (Hungary)	27.8±7.40	179.5±6.05	87.5±14.63	Less than high education (19%) Graduated in high school (49.7%) Graduated in college (31.3%)	Single (53.6%) Married or cohabiting (43.8%) Divorced (2.6%)	Male weightlifters
Bruno et al. 2014	150 participants (Italy)	HEA risk group (29.7±7.1) LEA risk group (32.2±10.1)	-	-	-	-	Consecutive gym attenders HEA risk group (males: 33; females: 18) LEA risk group (males: 36, females: 33)
Cunningham et al. 2016	1497 participants (EEUU)	Total Sample (33.2±12.4)	-	-	-	-	Adults (608 men, 885 women, 4 other) 625 Participants in this sample (university participant) using Amazon Mechanical Turk received either \$1.00 or \$1.20 for completing the surveys. 872 respondents in this sample (e.g., triathletes, cyclist, runners, powerlifters) using email, social media, and printed fliers were entered for a chance to win an iPad Air

De la Vega et al. 2016	313 participants	Men (31.1±10.1) Women (28.6±7.4) Non-competitive, leisure exercisers (31.5±9.3) Local/regional athletes (29.3±8.7) National/international athletes (28.7±11.3)	-	-	-	Adults (204 men, 109 women) Participants took part in 17 different sports. However, they represented predominantly (85%) seven sports, including gymnastics (n=81), athletics (n=73), football (n=50), duathlon (n=26), swimming (n=25), triathlon (n=24), and basketball (n=12).	
Griffiths et al. 2005	200 particip. (phase 1) 79 particip. (phase 2) (England)	21.24±3.77	-	-	-	Habitual male and female exercisers. The sample included those who engaged in many different forms of exercise. The age range was 18-40 years.	
Lejoyeux et al. 2012	500 participants (Francia)	All subjects (29±10.3) ED+ (27.1±8.6) ED- (29.8±10.8)	-	-	College undergraduates (2,6%) College graduates (29%) High school graduates (68%)	Customers of a Parisian sport (male and female) shop aged 18 years old and over. Male (n=285); Female (n=215).	
Li et al. 2015	1601 participants (China)	All subjects (20.51)	-	-	High school graduates (100%)	College students from three universities in Hunan (China). Male (n=984); Female (n=617). The range of age was 19 to 22 year.	
Lichtenstein et al. 2014	121 participants (Denmark)	HEA (28.3±7.5) LEA (33.5±9.1)	-	-	-	Exercisers males (n=79) and females (n=42). The range of age was 19-56 years.	
Lichtenstein et al. 2015	58 participants (Denmark)	HEA (30.3±7.9) LEA (37.4±6.8)	-	-	-	Habitual men amateur exercisers.	
Lichtenstein & Stoving 2016	452 participants (Denmark)	-	-	-	-	Adolescents and patients from an eating disorder (age range 11-20 years).	
Lichtenstein & Jensen 2016	603 participants (Denmark)	• 30 years (n=290) • 31+ years (n=285)	-	-	-	Crossfitters male (n=328) and female (n=270).	
Maraz et al. 2015	457 participants (Hungary)	32.8±8.6	-	-	Graduated education (70%) Secondary school (28%) Education lower than secondary school (2%)	Salsa and ballroom dancers female (n=305) and male (n=152)	
Mayolas et al. 2017	1577 participants (Spain)	HEA men (37.2±8.8) LEA men (38.4±8.4) HEA women (34.4±10) LEA women (37.4±7.4)	-	-	-	Amateur endurance cyclist male (n=751) and female (n=108) and inactive subjects male (n=307) and female (n=411).	
Mónok et al. 2012	474 participants. (Hungary)	33.2±12.1	-	Less than high school education (18.3%) Finished high school education (35.8%) College or university education (45.9%)	Married (37.3%) In a relationship (10.6%) Single (43.4%) Divorced (8.6%)	Exercisers male (n=270) and female (n=204).	
Sicilia et al. 2013	584 participants (Spain)	22.13±3.93	-	College or university education (100%)	-	Participants male (378) and female (206). 437 participants of the total sample were students of Physical Education and Sport Sciences, whereas 147 studying other disciplines (business administration, psychology, etc.). Range of aged 18 to 55 years.	
Szabo y Griffiths 2007	455 participants (England)	-	-	-	-	A total of 455 male and female participants (261 sports science students ; 194 gym users). The age range of Sport science student group was 19-23 years and the age range of general exercising population group was 17-74 years.	
Szabo et al. 2013	242 particip. (Spain)	27.54±10.65	-	-	-	242 athletes (164 men and 78 women) were recruited from Madrid Metropolitan area.	
Villella et al. 2010	2853 participants (Italy)	16.7±1.9	-	-	-	The population was made of 1142 girls (40%) and 1711 boys (60%). The age range was 13-20.	
Warner & Griffiths 2006	100 participants (England)	37.6 ±12.6	-	-	-	Opportunistic gym-based volunteers aged 18 to 74 years (46 male and 54 female)	
Youngman et al. 2014	1273 participants (EEUU)	37.93±9.35	172.21±9.75	70.23±13.20	Trade/Technical Training (0.7%) Graduated from High School (1.3%) Some College (5.7%) Doctorate (14.6%) Bachelor's Degree (41.9%)	Married (59.9%) Single (19.6%) Divorced/Separated (7.5%) Significant Other (12.8%) Widowed (2%)	Of the 1273 triathletes, 589 (46.3%) were male and 684 (53.7%) were female.

Note. M, average ; SD, standard deviation ; EA, Exercise Addiction ; HEA, High Exercise Addiction ; LEA, Low Exercise Addiction ; ED+, Exercise dependence ; ED-, without exercise dependence.

Exercise addiction measure through the *Exercise Addiction Inventory* (EAI) and health in habitual exercisers.
A systematic review and meta-analysis

Table 2. Details of included studies that used *Exercise Addiction Inventory* (EAI)

Study	Exercise mode	Measures	Groups	Score-EAI or prevalence of EA M(SE or SD) or (%)	Variables analized	Study	Outcomes
Babusa et al. 2015	Weightlifting	Sociodemographic and anthropometric data Exercise-related variables Weight dissatisfaction Muscle Appearance Satisfaction Scale (MASS) EAI	Low risk MD (n=100) Moderate risk MD (n=158) High risk MD (n=46)	Low risk MD (12.16±0.34) Moderate risk MD (17.42±0.31) High risk MD (22.70±0.53)	Bodybuilding Dependence Muscle checking Substance Use Injury Risk Muscle Satisfaction Exercise Dependence QF of exercise Supplement use Current AAS use Lifetime AAS use	Transversal	The high risk MD had the highest means on all subscales of the MASS, except on the Muscle Satisfaction subscale. This group also displayed the highest level of exercise addiction, exercised most frequently, spent the most time working out, displayed more injury risk and most prevalence of supplement use (82.6%) comparing to the other two groups (Low risk MD: 49%; Moderate risk MD: 70.73%).
Bruno et al. 2014	Gym training	Sociodemographic questionnaire EAI Narcissistic Personality Inventory (NPI) Coopersmith Self-Esteem Inventory (SEI)	HEA risk group (n=51) LEA risk group (n=69)	Prevalence rate of EA risk: 42.5%	Exercise Addiction Self-esteem Narcissistic components (seven factors)	Transversal	The prevalence rate of EA risk in gym attenders was 42.5%; no gender differences in the rate of risk for exercise addiction were found. HEA risk group reported significantly lower SEI total score (32.2 vs 36.4) and higher NPI total score (20.2 vs 14.6) than LEA risk group. The narcissism and self-esteem as a block were good predictors of days per week exercise.
Cunningham et al. 2016	Athletes (e.g., triathletes, cyclists, runners, powerlifters) and Non-Athletes	Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) Exercise Dependence Scale-21 (EDS-21) EAI Compulsive Exercise Test (CET) Obligatory Exercise Questionnaire (OEQ) Commitment to Exercise Scale (CES) Exercise-Specific Dimensional Obsessive-Compulsive Scale Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q)	Athletes (n=381) Non-Athletes (n=1116)	EAI score in Athletes (17.4±4.93) and Non-Athletes (15.1±5.39)	Physical fitness and activity level Exercise dependence Exercise Addiction Compulsive Exercise Obligatory Exercise Psychological commitment to exercise Obsessive-compulsive Eating Disorder	Transversal	The GLTEQ proved to be an inaccurate measure of exercise in this study. The group of Athletes scored significantly higher than non-athletes on all measures (exercise dependence, exercise addiction, obligatory exercise, obsessive-compulsive and eating disorder), and effect sizes were moderate to large. There were no differences in results when adjusted for age and gender. The correlation coefficients between measures of exercise addiction (EDS-21 and EAI) were more significantly correlated with each other than they were with either measure of compulsive exercise (CES and CET).
De la Vega et al. 2016	Athletes of 17 different sports	Demographic questionnaire EAI Passion Scale (SPS)	First Comparison Leisure exercisers (n=139) vs Local/regional athletes (n=144) vs National/international athletes (n=30) Second Comparison Individual-sports athletes (n=244) vs Team-sports athletes (n=69)	First Comparison Leisure exercisers (18±4.7) vs Local/regional athletes (19.3±3.8) vs National/international athletes (20.6±3.4) Second comparison Individual-sports athletes (18.8±4.4) vs Team-sports athletes (19.0±4)	Exercise Addiction Harmonious passion Obsessive passion Dedication	Transversal	Obsessive passion and dedication to sports emerged as strong predictors of exercise addiction. Competitive athletes scored higher than leisure exercisers on all measures. Athletes competing at low levels only differed in dedication to their sports from each other. Team-sports athletes reported greater harmonious and obsessive passions, and dedication to sports, but not different exercise addictions, than people taking part in individual sports.
Griffiths et al. 2005	Habitual exercisers who took part in many different forms of exercise (team sports, aerobics, combat sports, gym, etc.)	EAI OEQ EDS	Not comparison	Prevalence rate of EA risk (3%)	Exercise Addiction	Transversal	Six of the participants (3%) were found to score above 24 on the EAI and to be "at risk" from exercise addiction. A correlation between weekly frequency of exercising and EAI scores was also performed, and it was found that the two variables share 29% of the variance.
Lejoyeux et al. 2012	Consecutive customers that bought sports item (tennis, swimming, soccer, running, bodybuilding, horse-riding, dancing, martial arts, ski, rugby)	Socio-demographic questionnaire Type of items bought EDS EAI DSM-IV-R CAGE Fagerström questionnaire Whiteley Index	ED+ (n=148) ED- (n=352)	Prevalence rate of EA risk (29.6%)	Exercise addiction Alcohol consumption Nicotine consumption Substance use disorders Hypochondria Bulimia Compulsive buying	Transversal	In this study the authors confirm an association between ED and bulimia. Exercise addicts more often presented binge eating and behavior of weight compensation. They also confirmed that exercise addicts are more often hypochondriacs and present a higher level of illness anxiety.

Li et al. 2015	College students members of physical exercise clubs (e.g., basketball club, volleyball club, football club, badminton club, dance club, aerobics club, martial art association, etc.)	EAI State-trait Anxiety Inventory (STA) The Center for Studies Depression Scale (CES-D) Well-Being Scale (SWB)	HEA (n=181) LEA (n=1420)	Prevalence rate of EA risk (11.3%)	Exercise addiction Anxiety (state anxiety and trait anxiety) Depression Subjective well-being	Transversal	Exercise addiction positively affects the state anxiety, depression, and negative mood of the study subjects, but negatively affects their selfsatisfaction , social behavior, and energy.
Lichtenstein et al. 2014	Exercisers recruited from fitness clubs and football teams. Further sports and medicine students at the University, and employees at the police station.	EAI Self-report Short-Form (SF-36) Eating Disorder Inventory version 2 (EDI-2) NEO Personality Inventory Revised (NEO PI-R) Revised Adult Attachment Scale (R-AAS)	HEA (n=41) LEA (n=80)	Prevalence rate of EA risk (33,88%) Score-EAI total (19.3±6)	Exercise addiction Quality of life Eating disorder symptoms Personality traits Attachment styles	Case-control study	The addiction group scored higher on eating disorder symptoms, especially on perfectionism but not as high as eating disorder populations. The addiction group reported more bodily pain and injuries.
Lichtenstein et al. 2015	Habitual amateur exercisers participating in running, fitness, weight training, and biking.	EAI EDI-2 SF-36 Blood samples and plasma concentrations Dual-energy x-ray absorptiometry Harpender stadiometer	HEA (n=29) LEA (n=29)	HEA (25.4±1.6) LEA (12.4±3.4)	Exercise addiction Plasma leptin Sex hormones Body composition Eating disorder symptoms	Transversal	The exercise addiction group had significantly lower leptin levels than controls. Even when adjusted for body fat percentage, the addiction group had significantly lower leptin levels than the controls. None of the exercisers seemed to suffer from an eating disorder.
Lichtenstein & Stoving 2016	Unidentified	EAI	Adolescents in sport settings (n=383) Patients from an eating disorder department (n=69)	Prevalence rate of EA risk in adolescents (5,5%) Prevalence rate of EA risk in eating disorder patients (21.2%)	Exercise addiction Eating disorder symptoms	Transversal	In this study found a positive linear relationship between EAI-score and "high weekly exercise amounts", "the tendency to exercise in spite of injury, "feelings of guilt when not exercising", "reduced sport performance related to overtraining" and "food dominating life".
Lichtenstein & Jensen 2016	Crossfitters	EAI Exercise amounts Four additional items	HEA (n=29) LEA (n= 543)	Prevalece rate of EA risk (4.8%) Score EAI total (17.4±3.7)	Exercise addiction Obsessive exercise Take medication to exercise Exercise in spite of pain/injury Feeling guilt when missing exercise	Transversal	The autors found that 5% of the crossfitters were addicted to exercise and that young males had a higher risk. Also found significant positive associations between exercise addiction and the tendency to exercise in spite of injury, feelings of guiltwhen unable to exercise, passion turning into obsession and taking meditacion to be able to exercise.
Maraz et al. 2015	Salsa and ballroom dancers	Dance Addiction Inventory (DAI) adapted of EAI Brief Symptom Inventory (BSI) Mental Health Continuum-short form (MHC) Body mass index and body image SCOFF questionnaire McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BDP) Dance Motivation Inventory (DMI)	Class 1 (n=40) Class 2 (n=56) Class 3 (n=189) Class 4 (n= 111) Class 5 (n= 51)	Prevalence rate of risk with social conflict (11.4%)	Dance addiction based on exercise addiction Relevant psychological symptoms Subjective wellbeing Body mass index Body image Eating disorder symptoms Borderline symptoms Dance motives	Transversal	Five latent classes were explored based on addiction symptoms with 11% of participants belonging to the most problematic class. DAI was positively associated with psychiatric distress, borderline personality and eating disorder symptoms. Dance addiction as assessed with the DAI is associated with indicators of mild psychopathology.
Mayolas et al. 2017	Endurance cyclist	Sociodemographic questionnaire Short Form Survey version 2.0 (SF-12v2) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Hospital Anxiety and Depresion Scale (HADS) International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) International Fitness Scale (IFIS) Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) Fagerström Test for Nicotine Dependence Standard alcohol units	HEA men (n=125) LEA men (n=626) HEA women (n=17) LEA women (n=91) Inactive men (n=307) Inactive women (n=411)	Score EAI HEA men (25.9±1.6) Score EAI LEA men (17.9±3.4) Score EAI HEA women (25.2±1.3) Score EAI LEA women (17±4.1) Prevalence rate of EA risk in men (16.64%) Prevalence rate of EA risk in women (15.74%)	Exercise addiction Physical QoL Mental QoL Sleep Anxiety Depression Cardiometabolic risk	Transversal	In men, compared with the control group, the HEA and LEA groups had better indicator of physical QoL, mental QoL, anxiety and cardiometabolic risk. Similar results were observed in women. In both sexes, the control group and the HEA group had comparable values of quality of sleep. In men, compared with the control group, the HEA group had worse indices of depression; no differences were observed between the groups in the sample of women. No result varied significantly as a function of road cycling practice or MTB.

Exercise addiction measure through the *Exercise Addiction Inventory* (EAI) and health in habitual exercisers.
A systematic review and meta-analysis

(Below Table 2)

Study	Exercise mode	Measures	Groups	Score-EAI or prevalence of EA M(SE or SD) or (%)	Variables analized	Study	Outcomes
Mónok et al. 2012	Unidentified	Demographic data Questions about sports, physical activity and frequently EAI EDS	Asymptomatic Nondependent-symptomatic At risk Comparising in exercising population and in the general population	Prevalence rate of EA risk in exercisers based on EDS (1.9%) and EAI (3.2%) Prevalence rate of EA risk in the general population based on EDS (0.3%) and EAI (0.5%)	Exercise addiction Exercise dependence	Transversal	In this study, the Confirmatory Factor Analysis (CFA) indicate good fit both in the case of EAI and EDS and confirm the factor structure of the two scales. The correlation between the two measures was high. Results showed that 6.2% (EDS) and 10.1% (EAI) of the population were characterized as nondependent-symptomatic exercisers, while the proportion of the at-risk exercisers were 0.3% and 0.5% respectively.
Sicilia et al. 2013	Unidentified	Demographic data EAI Questions about frequency and intensity of physical exercise	HEA (n=87) LEA (n=440) Asymptomatic (n=57)	Prevalence rate of EA risk (14.9%)	Exercise addiction	Tranversal	The results supported the factor structure of the EAI model. The structure of the model was invariant across gender. A group of 87 students (14.9%) obtained a total score equal to or higher than 24 in the EAI and were classified as being at risk of exercise addiction. Students exercising more than three days per week at high intensity obtained higher scores in exercise addiction than students exercising at low-medium intensity, regardless of their frequency.
Szabo & Griffiths 2007	Sports science students and gym users	Demographic data EAI	-	Prevalence rate of EA risk in Sport science students (6.9%) and general population (3.6%) Score EAI in Sport science students (18.6±3.8) Score EAI in general population (17.1±3.8)	Exercise addiction	Transversal	Sport science students scored higher on the EAI than exercisers from the general population. It was also found that 6.9% sport science students were possibly addicted to exercise compared to only 3.6% of the general exercising population, but this difference did not reach the conservative level of statistical significance.
Szabo et al. 2013	University athletes involved in team and individual sports Elite ultra-marathoners	Demographic data EAI Questions about frequency and intensity of physical exercise	Non-sport oriented university athletes (n=90) Sport science university athletes (n=57) Elite ultra-marathoners (n=95)	Prevalence rate of EA risk in the whole sample (12%) Score EAI in men (19.4±3.5) Score EAI in women (18.23±3.73) Score EAI in elite runners (20.08±3.7) Score EAI in university athletes (18.41±3.46 and 18.23±3.34 respectively)	Exercise addiction Underlying themes of exercise behaviour	Transversal	In the current research 7% of the sport science athletes (8.8% of all university athletes), and 17% of the elite runners have scored 24 or above the EAI. From the whole sample 12% athletes scored 24 or more on EAI. The ratio of men was higher than that of women (21vs8), which was statistically significant.
Villella et al. 2010	Students	Demographic data EAI South Oaks Gambling Screen-Revised Adolescent (SOGS-RA) Compulsive Buying Scale (CBS) Work Addiction Risk Test (WART) Internet Addiction Test (IAT)	-	Prevalence rate of EA risk (8.5%) Prevalence rate of EA risk in Male (10.1%) Prevalente rate of EA risk in Female (6.3%)	Exercise addiction Problem gambling Compulsive buying Work addiction Internet Addiction	Transversal	Overall prevalence was 7% for PG, 11.3% for CB, 1.2% for IA, 7.6% for WA, 8.5% for EA. PG and EA were more common among boys, while gender had no effect on the other conditions. CB was more common among younger (< 18 years old) students. The scores of all of these scales were significantly correlated.
Warner & Griffiths 2006	Gym training	Demographic data EAI Open-ended questions designed to explore the underlying themes of exercise behaviour	-	Prevalence rate of EA risk (8%) EAI scores (17.6±3.9)	Exercise addiction	Transversal	Results showed that 8% of the participants scored over 24 (out of 30) and were operationally defined as exercise addicts. The focus of this study was the addition of the qualitative open-ended questions exploring positive and negative experiences of exercise. Participants who were committed responded with understandable and functional psychological reasons for their exercise behaviour. Those who were identified as being at risk from exercise addiction indicated difficulties in other areas in their lives drove them to high and possibly dangerous levels of exercise.

Youngman et al. 2014	Triathletes (Sprint, Olympic, Half-ironman and Ironman)	Demographic data EAI Items added to capture more robust information	HEA (n=237) LEA (n=943) Asymptomatic (n=10)	Prevalence rate of EA risk (20%) EAI scores (20.82±3.32)	Exercise addiction	Transversal	Results indicate that approximately 20% of triathletes are at risk for exercise addiction. 79% are committed exercisers who exhibit some symptoms of exercise addiction, and 1% are asymptomatic. Results also demonstrate that female triathletes are at greater risk for exercise addiction than male triathletes. The range of aged was 18-70 years.
----------------------	---	---	---	---	--------------------	-------------	---

Note. n, number of subjects ; SE, standard error ; SD, standard deviation ; MD, muscle dysmorphia ; AAS, anabolic androgenic steroid ; EA, Exercise Addiction ; HEA, High Exercise Addiction ; LEA, Low Exercise Addiction; CAGE, Cut down, Annoyed, Guilty, Eye Opener ; Class 1, low-risk ; Class 2, medium-risk without social conflicts ; Class 3, medium-risk with social conflicts ; Class 4, at-risk with no social conflicts ; Class 5, at-risk with social conflict ; QoL, Quality of Life ; PG, Pathological Gambling ; CB, Compulsive Buying ; IA, Internet Addiction ; WA, Work Addiction

dancers, gym attenders, runners, powerlifters, swimmers, footballers, basketball players, regular exercisers, combat sport fighters or martial arts, horse-riders, tennis players, rugby players, skiers and ultra-marathoners. Participants' characteristics, mode of exercise and variables analyzed were considered to have a broad methodological heterogeneity among studies; and thus a meta-analysis was performed on outcomes assessed using random-effects mode. Few studies reported on the weight, height, education level or marital status of the sample. All studies included in the present investigation were observational; however, not all of the risk of bias assessment items were appropriate for all the

selected studies (Table 3). The most repeated number of items fulfilled was 18.

Physical and Mental Quality of Life (QoL)

We analyzed Physical and Mental quality of life and thus, we included three studies that compared exercise addiction group and non-addicted group (based on score-EAI). It is worth mentioning that all studies evaluated quality of life using the SF-36 questionnaire. There were no significant differences regarding physical quality of life between groups [Hedges' $g = 0.057$ (95% IC= -0.12 to 0.24)] (Fig. 3). The heterogeneity of studies regarding physical quality

Table 3. Risk of Bias Assessment

	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Item 17	Item 18	Item 19	Item 20	Item 21	Item 22	
Babusa et al. 2015	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	X
Bruno et al. 2014	?	*	*	*	?	*	*	*	?	*	*	*	?	?	*	?	*	*	*	*	*	X	*
Cunningham et al. 2016	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*
De la Vega et al. 2016	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	?	?	*	?	*	*	*	*	*	*
Griffiths et al. 2005	?	*	*	*	X	?	?	*	X	*	*	X	?	?	*	*	?	*	X	*	*	*	
Lejoyeux et al. 2012	?	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	X
Li et al. 2015	?	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	X	*	*	*
Lichtenstein et al. 2014	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lichtenstein et al. 2015	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*	?
Lichtenstein & Stoving 2016	?	?	*	?	X	?	?	?	X	?	X	X	X	X	?	?	X	X	X	X	*	?	
Lichtenstein & Jensen 2016	?	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?
Maraz et al. 2015	?	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*	?
Mayolas et al. 2017	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*
Mónok et al. 2012	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Sicilia et al. 2013	*	*	*	*	?	*	*	*	?	*	*	*	?	?	*	*	*	*	*	*	*	*	X
Szabo & Griffiths 2007	*	*	*	*	?	*	X	?	*	*	X	?	X	X	*	*	*	*	*	*	*	*	?
Szabo et al. 2013	?	*	*	*	?	*	?	*	?	*	?	X	X	X	*	*	*	*	?	*	*	*	*
Villella et al. 2010	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	?
Warner & Griffiths 2006	*	*	*	*	*	*	*	*	X	*	?	?	?	?	*	*	*	X	*	*	*	*	X
Youngman et al. 2014	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Note. * Criteria fulfilled ; ? Incomplete criterion ; X Unfulfilled criterion ; Item 1, Title and abstract ; (Introduction) 2, Context/fundaments ; 3, Objectives ; (Methods) 4, study design ; 5, Setting ; 6, Participants ; 7, Variables ; 8, Data Sources / Measurement ; 9, Bias ; 10, Study size ; 11, Quantitative variables ; 12, Statistical methods ; (Results) 13, Participants ; 14, Descriptive data ; 15, Outcome data ; 16, Main results ; 17, Other analyses ; (Discussion) 18, Key results ; 19, Limitations ; 20, Interpretation ; 21, Generalisability ; (Other information) 22, Funding.

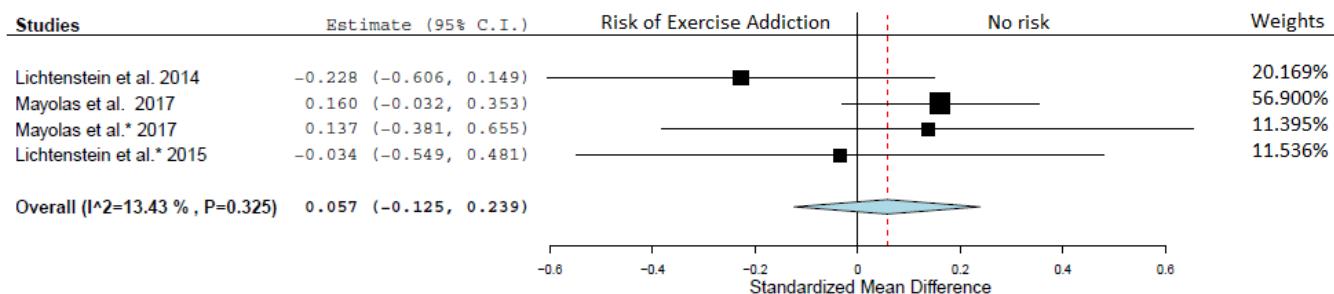


Figure 3. Observational effect estimates, 95% CIs and the Std for mean QoL physical.
CI confidence interval, Std standardised mean difference.

of life was low and no significant ($I^2 = 13.43\%$, $p < 0.325$). Considering mental quality of life, non-addicted group obtained better scores compared to exercise addiction group [Hedges' $g = -0.58$ (95% IC = -0.95 to -0.21)] (Fig. 4). The heterogeneity of studies regarding mental quality of life was high and significant ($I^2 = 73.1\%$, $p < 0.011$).

Prevalence of REA

Thirteen studies included prevalence values of REA and they were analyzed. In the study of Mayolas-Pi et al. (2017) they analyzed two independent samples (male and female) and we also analyzed them independently, as it is referred above, and it was also done in the whole analysis. The mean prevalence of REA was 13.2% (95% IC = 9.9 - 16.5). The heterogeneity of studies regarding prevalence was very high ($I^2 = 96.2\%$, $p < 0.001$).

Age

Mean age and SDs from ten studies where they were included, were statistically analyzed and we obtained an overall mean age of 28.62 years (95% CI = 23.36 - 33.88). The heterogeneity of studies regarding participants' age was very high ($I^2 = 99.95\%$, $p < 0.001$). Regarding the age, we also statistically analyzed exercise addiction group and control group; thus, we selected four studies that compared both groups and showed the mean and standard deviations of the mentioned groups. Studies divided the samples according to scores in the EAI questionnaire and all the participants with a resulting score above 24, were assigned to the exercise addiction group and the rest of subjects were assigned to the non-addicted group. Age was lower in the exercise addiction group than in the non-addicted group [Hedges' $g = -0.42$ (95% CI = -0.68 to -0.14)] (Fig. 2). The heterogeneity of studies regarding exercise addiction group age and non-addicted group age was moderate but significant ($I^2 = 62.22\%$, $p = 0.032$).

Eating Disorder

Two studies that used the *Eating Disorder Inventory-2* (EDI-2) to measure eating disorder were statistically analyzed to evaluate this outcome on exercise addiction group compared to non-addicted group. Exercise addiction group obtained higher-scores than non-addicted group [Hedges' $g = 0.97$ (95% IC = 0.65 to 1.29)] (Fig. 5).

Hours of Weekly Training

Four studies that evaluated hours of weekly training were analyzed to assess this outcome on exercise addiction group compared to non-addicted group. Exercise addiction group used to train more hours per week than non-addicted group [Hedges' $g = 1.48$ (95% IC = 0.20 to 2.75)] (Fig. 6). Heterogeneity of studies regarding hours of weekly training was very high ($I^2 = 97.79\%$ $p < 0.001$).

Discussion

The purpose of this meta-analytical review was to investigate possible general health differences between subjects suffering from exercise addiction and non-addicted athletes in terms of quality of life, and eating behaviour, as well as the possible relationships with hours of weekly training and age. Results revealed differences between groups according to age, mental quality of life, eating disorders and hours of weekly training. In spite of the fact that these estimations show negative consequences of exercise addiction in variables such as quality of life mental and eating disorders and also, evidence of more hours of weekly training and lower age in exercise addiction groups, we understand these findings as being unclear and more data are required to increase confidence in the interpretation of these outcomes due to the low number of studies developed so far in this regard.

The systematic search strategy developed identified 20 studies that met inclusion criteria, whereas a previous

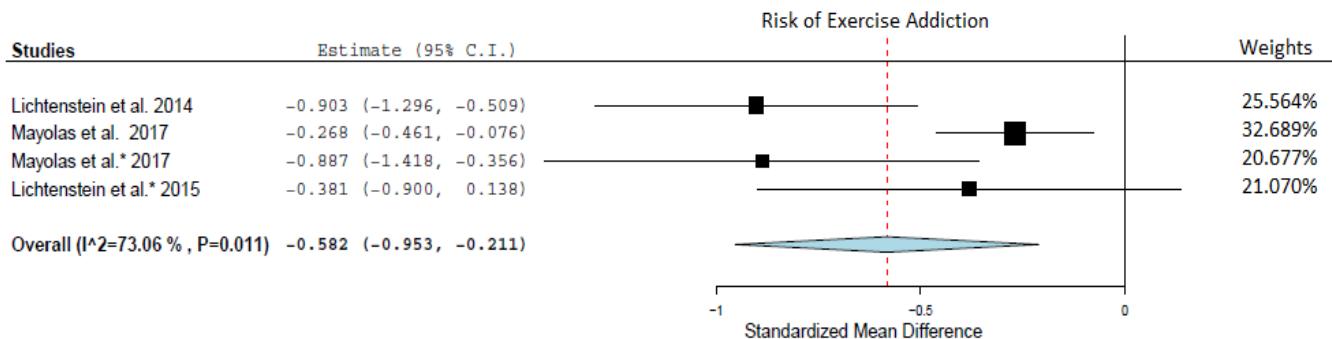


Figure 4. Observational effect estimates, 95% CIs and the Std for mean QoL mental.
CI confidence interval, Std standardised mean difference.

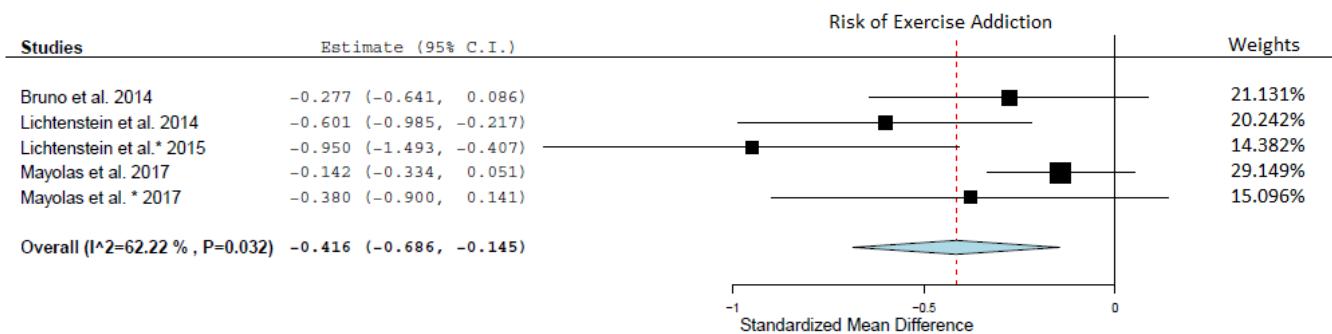


Figure 2. Observational effect estimates, 95% CIs and the Std for mean age.
CI confidence interval, Std standardised mean difference.

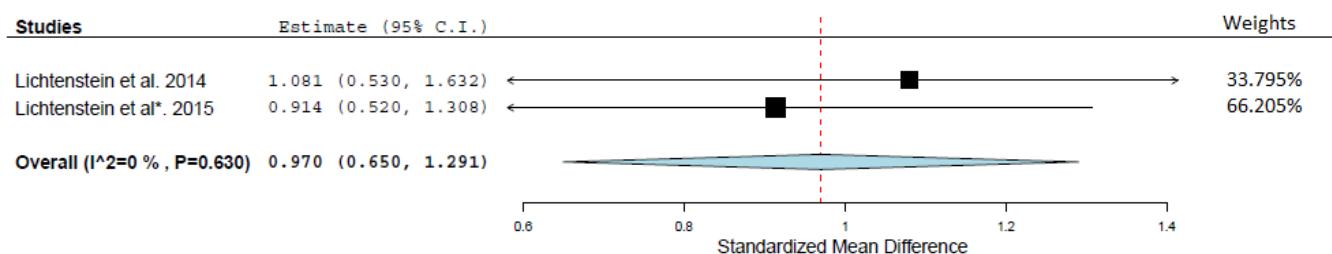


Figure 5. Observational effect estimates, 95% CIs and the Std for mean Eating disorder.
CI confidence interval, Std standardised mean difference.

cross-cultural re-evaluation of EAI study included up to nine studies (Griffiths et al., 2015). Griffiths et al. (2015) concluded that EAI factor scores from five countries were not comparable because the use or interpretation of the scale was different in the five nations. However, the covariates of exercise addiction can be studied from a cross-cultural perspective because of the metric invariance of the scale. Gender differences among exercisers in the interpretation of the scale also emerged. The implications of the results were discussed, and it was concluded that the findings that arose from the study, will facilitate a more robust and reliable use of the EAI in future research. Previous narrative reviews (Demetrovics & Kurimay, 2008; Egorov &

Szabo, 2013; Landolfi, 2013; Szabo et al., 2015; Weinstein & Weinstein, 2014) approached the exercise addiction including different studies that used diverse measurement instruments. In the current study, they were excluded studies that did not use EAI to evaluate risk of exercise addiction or did not show prevalence of EA risk or EAI-score, trying not to disperse the construct towards related but different concepts. In spite of this, the included studies in the present work that evaluated prevalence of exercise addiction have reported rates varying from 0.3% (Mónok et al., 2012) to 42.5% (Bruno et al., 2014). Different factors (applied measures and criteria, sample selection, sample size and sampling method) contribute to the expansive

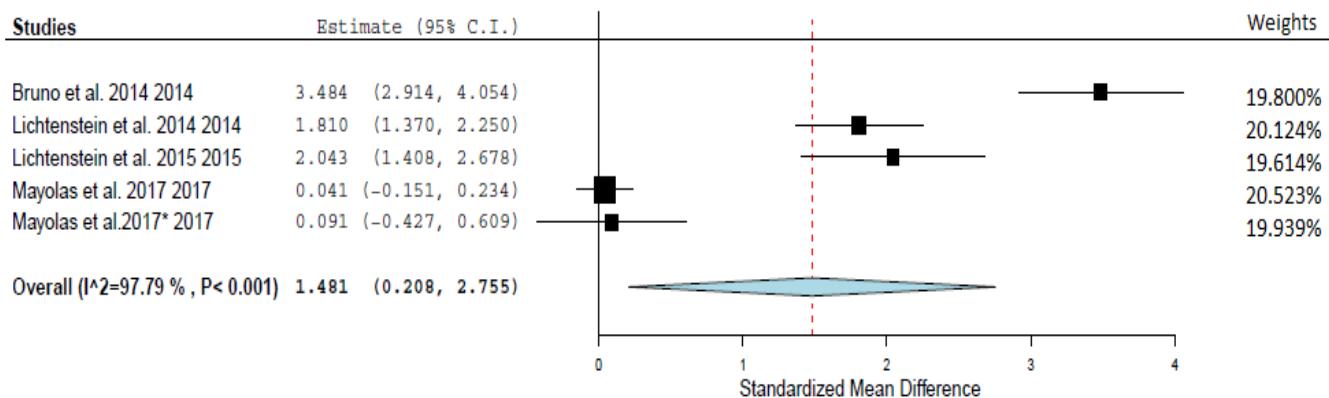


Figure 6. Observational effect estimates, 95% CIs and the Std for mean Hours of weekly training. CI confidence interval, Std standardised mean difference.

span in exercise addiction rates (Mónok et al., 2012). Furthermore, in the present review it was observed that the majority of studies fail to provide succinct descriptions of investigated population; therefore, the generalization is unfeasible. Only seven (Babusa, Czeglédi, Túry, Mayville & Urbán, 2015; Lejoyeux, Guillot, Chalvin, Petit & Lequen, 2012; Li et al., 2015; Maraz et al., 2015; Mónok et al., 2012; Sicilia et al., 2013; Youngman & Simpson, 2014) out of twenty studies provided education level of population. Height and weight only reported in two studies (Babusa et al., 2015; Youngman & Simpson, 2014) and the marital status was reported in three studies (Babusa et al., 2015; Mónok et al., 2012; Youngman & Simpson, 2014). This lack of data in the descriptions of population goes in concordance with Mónok et al. (Mónok et al., 2012). It was also observed that the mode of exercise, sample size and age of sample were varied, as well as the researched variables.

Prevalence of REA

As it is referred above, the studies included in the present systematic review, have reported prevalence rates varying from 0.3% in the general population (Mónok et al., 2012) to 42.5% in gym attenders (Bruno et al., 2014). There are studies that also reported low prevalence rates, under 5% such as the study developed by Griffiths et al. (Griffiths et al., 2005), that reported 3% of prevalence rate in usual exercisers who took part in many different forms of exercise, or the study carried out by Lichtenstein & Jensen (Lichtenstein & Jensen, 2016), who reported a prevalence rate of 4.8% in crossfitters. Moreover, in Szabo & Griffiths's study (Szabo & Griffiths, 2007) it was reported low prevalence rates (6.9 % in Sport Science students and 3.6% in general exercising population). The higher prevalence rates were observed in the study implemented by Bruno et al. (Bruno et al., 2014) where the value consisted of 42.5% in gym ussers. The study of Lichtenstein et al. (Lichtenstein, Christiansen, Bilenberg, et al., 2014),

also reported a high value of prevalence rates (33.88%) in exercisers recruited from fitness clubs, football teams, employees at the police station and medicine students. Lejoyeux et al. (Lejoyeux et al., 2012) also reported a high prevalence rate (29.6%) in their study, whose sample was formed by consecutive customers that bought sport items. The average prevalence found in the present work was $13.2\%\pm3.3$. These results suggest that the exercise addiction is not odd, although some scholars conjectured that exercise addiction is rare (Szabo, 2000; Veale, 1995). Future researches at homogeneous and particular samples, for one mode of exercise and with adequate sampling designs, would seem an ideal strategy to obtain more adjusted prevalence rates of exercise addiction.

Age

The meta-analysis showed that the exercise addiction group was younger than non-addicted group. This relationship goes on line with the results observed in the study undertaken by De Moor et al. (De Moor, Beem, Stubbe, Boomsma, & De Geus, 2006), who observed that exercise participation strongly declined with age. Thus as in the study of Szabo & Griffiths (Szabo & Griffiths, 2007) it was observed that students (19-23 years), in general, also reported more symptoms of exercise addiction than the general exercising population (17-74 years). Garman et al. (Garman, Hayduk, Crider, & Hodel, 2004) also obtained results that reported high incidence of exercise addiction among students in Health and Physical Education. Adjusting age of samples, and making comparisons between habitual exercisers (more homogeneous samples) with different ages could improve the understanding of the role of age factor in the exercise addiction risk.

Quality of Life

Despite the results obtained in this study, the number of studies included in meta-analysis was low, this is a important limitation. A number of studies have yelded positive results

on the effectiveness of exercise as an adjunct treatment for mental disorders (Zschucke, Gaudlitz, & Ströhle, 2013). Nonetheless, exercise addiction can decrease the quality of mental life in people, as we have observed in the present meta-analysis –although the low number of studies included was an important limitation. This effect is supported by Sachs & Pargman (Sachs & Pargman, 1984), who said that the EA often has been identified on the basis of the presence of withdrawal symptoms (e.g. anxiety, depression, feelings of guilt and discomfort, tension, and restlessness). However, withdrawal symptoms in exercise addiction are only ones of some other critical symptoms universally observable in behavioural addictions (Brown, 1993; Griffiths et al., 2005). A broad number of scholars (Griffiths, 1997; Griffiths et al., 2005; Szabo, 1995) discussed whether it is incorrect to establish the presence of exercise addiction merely on the basis of withdrawal symptoms, because negative psychological feelings are reported by almost every usual exerciser whenever exercise is prevented due to an unexpected reason (Hausenblas & Downs, 2002b; Szabo, Frenkl, & Capulo, 1997). It is the intensity of these symptoms what is the crucial factor in separating committed and usual exercisers from addicted exercisers (Berczik et al., 2014). It is, therefore, that a lower score in mental quality of life in exercise addiction risk group suggested deeper negative psychological symptoms. Regarding physical quality of life, differences were not observed between-groups in the present study. Different studies (Pucci, Rech, Fermino & Reis, 2012) have evidenced that high volume training is associated with higher quality of life scores in the physical component in different populations. However, authors like Griffiths (Griffiths, 1997) affirm that injuries and re-injuries due to exaggerated amounts of exercise without proper rest and recuperation are a key characteristic of exercise addiction risk group. Furthermore, several authors (Chapman & De Castro, 1990; Smith, Wolfe, & Laframboise, 2001) says that high levels of exercise increase the risk of injury.

Eating disorders

It was found a significant effect regarding eating disorders. However, the number of studies assessed was very low and this fact represents an important limitation. The exercise addiction risk group showed higher eating disorder scores than the non-addicted group. Nonetheless, only two studies were included in the analysis, thus, the generalizability is quite low. In the identification of exercise addiction, it is important to distinguish between exercise addiction –that is secondary to an eating disorder– and primary exercise addiction –where the exercise is an end in itself– (Lichtenstein, Christiansen, Elkliit, et al., 2014). It is uncertain whether exercise addiction exists in the absence of an eating disorder or not. Many exercise addicts have a high risk of developing eating disorders such as anorexia

nervosa and bulimia, as well as fear of being fat due to social pressure, distorted body image, lack of social relationships and poor self-esteem (Kreher & Schwartz, 2012; McGough, 2004). Distorted body image can lead, for example, to use of anabolic androgenic steroids, indicating also an eating disorder (González-Martí, Fernández-Bustos, Jordán, & Sokolova, 2018). Furthermore, obligatory exercise traits have also been seen in individuals with eating disorders (Mondin et al., 1996).

Hours of weekly training

The meta-analysis put into practice showed differences regarding the amount of hours of weekly training between exercise addiction risk group and the non-addicted one, being higher in the exercise addiction risk group than in the non-addicted group. However, if we consider the little number of studies included in the analysis, with distinct results obtained, these overall effects are unclear. For instance, the study with the highest sample size, and therefore the most powered in statistical terms (Mayolas-Pi et al., 2017) did not report significant effects in this regard. The controversy regarding the influence of volume of training on exercise addiction risk is important because some authors (Szabo et al., 2015) claim that exercising excessively is not necessarily maladaptive or it indicates a disorder. Furthermore, different studies with endurance athletes are scarce, and the relationship between REA and training volume is contradictory (Cook et al., 2013; Szabo et al., 2013). On the other hand, other authors (Adkins & Keel, 2005) suggest that exercise becomes unhealthy when the duration, frequency or intensity exceeds the amount required for physical health and, consequently, it increases the risk of sustaining physical injury. Landolfi (Landolfi, 2013) claims that it is not surprising that exercise addicts devote considerably longer time than recommended to physical activity. However, professional athletes also train more hours than recommended to physical activity and they do not show exercise addiction risk symptoms (Szabo et al., 2015). Future investigations that evaluate the amount of physical activity or volume of training (frequency, intensity and duration) with instruments as International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et al., 2003) would help to better understand the influence of the amount of physical activity on REA. The heterogeneity observed in this meta-analysis may be produced due to the type of sport practiced by the participants, their age and even by the level of performance.

Limitations

Firstly, a potential barrier to evaluate exercise addiction risk, is the great conceptual dispersion as a result of the different measurement instruments used to assess it. We tried to solve this problem selecting studies that used the same instrument, the EAI. Nonetheless, it meant a strong

reduction in the number of available studies, reducing the possibilities of analysis and generalization. Secondly, the notable differences of studies (regarding the age of samples, mode of exercise, population, country, etc.) might explain the high heterogeneity found, and it should be the subject of future studies. Thirdly, not all of the included studies presented the required information to evaluate possible sources of bias. In this sense, future researchers should report all the possible information regarding the study so that this information can also be helpful for sport psychologists, coaches, physical trainers, athletes and habitual exercisers.

Recommendations

This work provides evidence that exercise addiction risk might be related to age and hours of weekly training and it could affect to mental quality of life and eating disorders. Nevertheless, the physical quality of life does not seem to modificate due to exercise addiction risk. Independently of our results, methodological and conceptual limitations hinder the possible development of knowledge in this field. It is necessary further investigations in order to provide broader informations, as well as a valid cut-off point from the scale. According to Szabo et al. (Szabo et al., 2015), differences in participants (gender, exercise mode, samples size, age and sociodemographic factors) do not allow to carry out a correct interpretation of the data. High scores could reflect different attitudes towards exercise, but not necessarily an exercise addiction risk. Methods like personal interviews made by sport psychologists to people with REA (based on items obtained from the EAI, for instance), could help to understand the exercise addiction and its conceptualization in each particular case. Experimental and longitudinal studies, in which we are able to evaluate score differences between groups that practice exercise with different volumes of training and changes in health variables, could provide answers about the influence of volume of training on REA. Furthermore, the control of variables such as exercise mode, age of sample, comparisons between groups, participants' gender, variables analyzed, instruments used, etc.) should be a priority in future research.

Conclusions

REA seems to be related to worse mental quality of life and to more eating disorders. On the other hand, the younger the participants are and the more hours of weekly training, the higher exercise addiction risk. The considerable dispersion found in the prevalence values of REA suggests that it is necessary to be cautious when interpreting these findings due to the necessity of encouraging more future research in this area by focusing it on specific personal variables and populations.

Conflict of Interest

Authors declare that they have no conflict of interest considering the content of this review.

References

- Adams, J. M., Miller, T. W. & Kraus, R. F. (2003). Exercise Dependence: Diagnostic and Therapeutic Issues for Patients in Psychotherapy. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 33: 93-107. doi:10.1023/A:1022883104269.
- Adkins, E. C. & Keel, P. K. (2005). Does "excessive" or "compulsive" best describe exercise as a symptom of bulimia nervosa? *International Journal of Eating Disorders*, 38, 24-29. doi:10.1002/eat.20140.
- Allegre, B., Souville, M., Therme, P. & Griffiths, M. (2009). Definitions and measures of exercise dependence. *Addiction Research and Theory*, 14, 631-646. doi:10.1080/16066350600903302.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Babusa, B., Czeglédi, E., Túry, F., Mayville, S. B. & Urbán, R. (2015). Differentiating the levels of risk for muscle dysmorphia among Hungarian male weightlifters: a factor mixture modeling approach. *Body Image*, 12, 14-21. doi:10.1016/j.bodyim.2014.09.001.
- Berczik, K., Griffiths, M., Szabó, A., Kurimay, T., Kökönyei, G., Urbán, R. & Demetrovics, Z. (2014). Exercise addiction – the emergence of a new disorder. *Australian Epidemiologist*, 21, 36-40.
- Berczik, K., Szabó, A., Griffiths, M. D., Kurimay, T., Kun, B., Urbán, R. & Demetrovics, Z. (2012). Exercise addiction: symptoms, diagnosis, epidemiology, and etiology. *Substance Use & Misuse*, 47, 403-417. doi:10.3109/10826084.2011.639120.
- Brown, R. (1993). Some Contributions of the Study of Gambling to the Study of Other Addictions. In *Gambling Behaviour and Problem Gambling* (pp. 241-272). Reno: University of Nevada Press.
- Bruno, A., Quattrone, D., Scimeca, G., Ciccarelli, C., Romeo, V. M., Pandolfo, G.,... Muscatello, M. R. (2014). Unraveling exercise addiction: the role of narcissism and self-esteem. *Journal of Addiction*, 2014, 987841. doi:10.1155/2014/987841.
- Chapman, C. L. & De Castro, J. M. (1990). Running addiction: measurement and associated psychological characteristics. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 30, 283-290.
- Cook, B., Karr, T. M., Zunker, C., Mitchell, J. E., Thompson, R., Sherman, R.,... Wonderlich, S. A. (2013). Primary and secondary exercise dependence in a community-based sample of road race runners. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 35, 464-469. doi.org: /10.1123/jsep.35.5.464.

- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E.,... Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35, 1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
- Cunningham, H. E., Pearman, S. & Brewerton, T. D. (2016). Conceptualizing primary and secondary pathological exercise using available measures of excessive exercise. *International Journal of Eating Disorders*, 49, 778-792. doi:10.1002/eat.22551.
- Dalle Grave, R., Calugi, S. & Marchesini, G. (2008). Compulsive exercise to control shape or weight in eating disorders: prevalence, associated features, and treatment outcome. *Comprehensive Psychiatry*, 49, 346-352. doi:10.1016/j.comppsych.2007.12.007.
- Davis, C. (2000). Exercise abuse. *International Journal of Sport Psychology*, 31, 278-289.
- De la Vega, R., Parastatidou, I. S., Ruiz-Barquin, R. & Szabo, A. (2016). Exercise Addiction in Athletes and Leisure Exercisers: The Moderating Role of Passion. *Journal of Behavioral Addictions*, 5, 325-331. doi:10.1556/2006.5.2016.043.
- De Moor, M. H., Beem, A. L., Stubbe, J. H., Boomsma, D. I. & De Geus, E. J. (2006). Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Preventive Medicine*, 42, 273-279. doi:10.1016/j.ypmed.2005.12.002.
- Demetrovics, Z. & Kurimay, T. (2008). Exercise addiction: a literature review. *Psychiatria Hungarica*, 23, 129-141.
- Egorov, A. Y. & Szabo, A. (2013). The exercise paradox: An interactional model for a clearer conceptualization of exercise addiction. *Journal of Behavioral Addictions*, 2, 199-208. doi:10.1556/JBA.2.2013.4.2.
- Freimuth, M., Moniz, S. & Kim, S. R. (2011). Clarifying exercise addiction: differential diagnosis, co-occurring disorders, and phases of addiction. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 4069-4081. doi:10.3390/ijerph8104069.
- Garman, J. F., Hayduk, D. M., Crider, D. A. & Hodel, M. M. (2004). Occurrence of exercise dependence in a college-aged population. *Journal of American College Health*, 52, 221-228. doi:10.3200/JACH.52.5.221-228.
- Garner, D. M. (1991). Eating disorder inventory-2. Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Research, Inc.
- Garner, D. M., Olmstead, M. P. & Polivy, J. (1983). Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*, 2, 15-34. doi:10.1002/1098-108X (198321)2:2<15::AID-EAT2260020203>3.0.CO;2-6.
- Gonzalez, A., Kohn, M. R. & Clarke, S. D. (2007). Eating disorders in adolescents. *Australian Family Physician*, 36, 614-619.
- González-Martí, I., Fernández-Bustos, J. G., Jordán, O. R. C. & Sokolova, M. (2018). Dismorfia Muscular: detección del uso-abuso de esteroides anabolizantes androgénicos en una muestra española. *Adicciones*, 30, 243-250. doi:10.20882/adicciones.853.
- Goodman, A. (1990). Addiction: definition and implications. *Addiction*, 85, 1403-1408. doi:10.1111/j.1360-0443.1990.tb01620.x.
- Griffiths, M. (1996). Behavioural addiction: an issue for everybody?. *Employee Counselling Today*, 8, 19-25. doi:10.1108/13665629610116872.
- Griffiths, M. (1997). Exercise Addiction: A Case Study. *Addiction Research*, 5, 161-168. doi:10.3109/16066359709005257.
- Griffiths, M. D., Szabo, A. & Terry, A. (2005). The exercise addiction inventory: a quick and easy screening tool for health practitioners. *British Journal of Sports Medicine*, 39, e30. doi:10.1136/bjsm.2004.017020.
- Griffiths, M. D., Urban, R., Demetrovics, Z., Lichtenstein, M. B., de la Vega, R., Kun, B.,... Szabo, A. (2015). A cross-cultural re-evaluation of the Exercise Addiction Inventory (EAI) in five countries. *Sports Medicine Open*, 1, 5. doi:10.1186/s40798-014-0005-5.
- Hausenblas, H. A. & Downs, D. S. (2002a). How much is too much?. The development and validation of the exercise dependence scale. *Psychology & Health*, 17, 387-404. doi:10.1080/0887044022000004894.
- Hausenblas, H. A. & Downs, D. S. (2002b). Exercise dependence: a systematic review. *Psychology of Sport and Exercise*, 3, 89-123. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1469-0292\(00\)00015-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1469-0292(00)00015-7).
- Kokkinos, P. & Myers, J. (2010). Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation*, 122, 1637-1648. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948349.
- Kreher, J. B. & Schwartz, J. B. (2012). Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health*, 4, 128-138. doi:10.1177/1941738111434406.
- Landolfi, E. (2013). Exercise addiction. *Sports Medicine*, 43, 111-119. doi:10.1007/s40279-012-0013-x.
- Lejoyeux, M., Guillot, C., Chalvin, F., Petit, A. & Lequen, V. (2012). Exercise dependence among customers from a Parisian sport shop. *Journal of Behavioral Addictions*, 1, 28-34. doi:10.1556/JBA.1.2012.1.3.
- Li, M., Nie, J. & Ren, Y. (2015). Effects of exercise dependence on psychological health of Chinese college students. *Psychiatria Danubina*, 27(4), 413-419. ISSN: 0353-5053
- Lichtenstein, M. & Stoving, R. K. (2016). Exercise addiction: Identification and prevalence in physically active adolescents and young eating disordered patients. *European Psychiatry*, 33, S116-S117. doi:10.1016/j.europsy.2016.01.127.
- Lichtenstein, M. B., Andries, A., Hansen, S., Frystyk, J. & Stoving, R. K. (2015). Exercise addiction in men is

- associated with lower fat-adjusted leptin levels. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 25, 138-143. doi:10.1097/jsm.0000000000000110.
- Lichtenstein, M. B., Christiansen, E., Bilenberg, N. & Stoving, R. K. (2014). Validation of the exercise addiction inventory in a Danish sport context. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24, 447-453. doi:10.1111/j.1600-0838.2012.01515.x.
- Lichtenstein, M. B., Christiansen, E., Elkliit, A., Bilenberg, N. & Stoving, R. K. (2014). Exercise addiction: a study of eating disorder symptoms, quality of life, personality traits and attachment styles. *Psychiatry Research*, 215, 410-416. doi:10.1016/j.psychres.2013.11.010.
- Lichtenstein, M. B. & Jensen, T. T. (2016). Exercise addiction in CrossFit: Prevalence and psychometric properties of the Exercise Addiction Inventory. *Addictive Behaviors Reports*, 3, 33-37. doi:10.1016/j.abrep.2016.02.002.
- Maraz, A., Urban, R., Griffiths, M. D. & Demetrovics, Z. (2015). An empirical investigation of dance addiction. *PLoS One*, 10, e0125988. doi:10.1371/journal.pone.0125988.
- Mayolas-Pi, C., Simón-Grima, J., Peñarrubia-Lozano, C., Munguía-Izquierdo, D., Moliner-Urdiales, D. & Legaz-Arrese, A. (2017). Exercise addiction risk and health in male and female amateur endurance cyclists. *Journal of Behavioral Addictions*, 6, 74-83. doi:10.1556/2006.6.2017.018.
- McGough, S. (2004). (Accesed 20 Mar 2017). Exercise addiction and eating disorders. Retrieved at <http://www.mclean.harvard.edu/pdf/news/fitnessmanage0704.pdf>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew,... PRISMA-P Group (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement: elaboration and explanation. *Systematic Reviews*, 4. doi:10.1186/2046-4053-4-1.
- Mondin, G. W., Morgan, W. P., Piering, P. N., Stegner, A. J., Stotesbery, C. L., Trine, M. R. & Wu, M. Y. (1996). Psychological consequences of exercise deprivation in habitual exercisers. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28, 1199-1203.
- Mónok, K., Berczik, K., Urbán, R., Szabo, A., Griffiths, M. D., Farkas, J,... Demetrovics, Z. (2012). Psychometric properties and concurrent validity of two exercise addiction measures: A population wide study. *Psychology of Sport and Exercise*, 13, 739-746. doi:10.1016/j.psychsport.2012.06.003.
- Ogden, J., Veale, D. & Summers, Z. (1997). The Development and Validation of the Exercise Dependence Questionnaire. *Addiction Research*, 5, 343-356. doi:10.3109/16066359709004348.
- Pasman, L. & Thompson, J. (1988). Body image and eating disturbance in obligatory runners, obligatory weightlifters, and sedentary individuals. *International Journal of Eating Disorders*, 7, 759-769. doi:10.1002/1098-108X(198811).
- Pucci, G., Rech , R., Fermino, R. & Reis, R. (2012). Association between physical activity and quality of life in adults. *Revista de Saúde Pública*, 46, 1. doi:10.1590/S0034-89102012000100021
- Sachs, M. L. & Pargman, D. (1984). Running addiction. In M. L. Sachs & G. W. Buffone (Eds.), *Running as therapy: An integrated approach* (pp. 231-252): University of Nebraska Press.
- Saxena, S., Carlson, D. & Billington, R. (2001). The WHO quality of life assessment instrument (WHO-QOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Quality of Life Research*, 10, 711-721. doi:10.1023/A:1013867826835.
- Sicilia, A., Alias-Garcia, A., Ferriz, R. & Moreno-Murcia, J. A. (2013). Spanish adaptation and validation of the Exercise Addiction Inventory (EAI). *Psicothema*, 25, 377-383. doi:10.7334/psicothema2013.21.
- Smith, J. E., Wolfe, B. L. & Laframboise, D. E. (2001). Body image treatment for a community sample of obligatory and nonobligatory exercisers. *International Journal of Eating Disorders*, 30, 375-388. doi:10.1002/eat.1099.
- Szabo, A. (1995). The impact of exercise deprivation on well-being of habitual exercises. *Australian Journal of Science and Medicine in Sport*, 27, 68-75.
- Szabo, A. (2000). Physical Activity and Psychological Well-Being. In S. Biddle, K. Fox, & S. Boutcher (Eds.), *Physical activity and psychological dysfunction* (pp. 130-153). London: Routledge.
- Szabo, A., Frenkl, R. & Caputo, A. (1997). Relationship between addiction to running, commitment to running, and deprivation from running: A study on the internet. *European Yearbook of Sport Psychology*, 1, 130-147.
- Szabo, A. & Griffiths, M. (2007). Exercise addiction in British sport science students. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 5, 25-28. doi:10.1007/s11469-006-9050-8.
- Szabo, A., Griffiths, M. D., de La Vega Marcos, R., Mervó, B. & Demetrovics, Z. (2015). Methodological and Conceptual Limitations in Exercise Addiction Research. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 88, 303-308.
- Szabo, A., De la Vega R., L., Ruiz-Barquín, R. & Rivera, O. (2013). Exercise addiction in Spanish athletes: Investigation of the roles of gender, social context and level of involvement. *Journal of Behavioral Addictions*, 2, 249-252. doi:10.1556/jba.2.2013.4.9.
- Taranis, L., Touyz, S. & Meyer, C. (2011). Disordered eating and exercise: development and preliminary validation of the compulsive exercise test (CET). *European Eating Disorders Review*, 19, 256-268. doi:10.1002/erv.1108.
- Vandenbroucke, J. P., Von Elm, E., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J.,... Egger, M. (2014). Strengthening the Reporting of Observational

Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *International Journal of Surgery*, 12, 1500-1524. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.014.

Veale, D. (1995). Does Primary Exercise Dependence really exist? In Exercise Addiction: Motivation for participation in sport and exercise (pp. 71-75): British Psychological Society.

Villella, C., Martinotti, G., Di Nicola, M., Cassano, M., La Torre, G., Gliubizzi, M. D.,..., Conte, G. (2011). Behavioural addictions in adolescents and young adults: results from a prevalence study. *Journal of Gambling Studies*, 27, 203-214. doi:10.1007/s10899-010-9206-0.

Warner, R. & Griffiths, M. D. (2006). A qualitative thematic analysis of exercise addiction: An exploratory study. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 4, 13-26. doi:10.1007/s11469-006-9000-5.

Weinstein, A., Maayan, G. & Weinstein, Y. (2015). A study on the relationship between compulsive exercise, depression and anxiety. *Journal of Behavioral Addictions*, 4, 315-318. doi:10.1556/2006.4.2015.034.

Weinstein, A. & Weinstein, Y. (2014). Exercise addiction-diagnosis, bio-psychological mechanisms and treatment issues. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 4062-4069. doi: 10.2174/13816128113199990614.

Youngman, J. & Simpson, D. (2014). Risk for Exercise Addiction: A Comparison of Triathletes Training for Sprint-, Olympic-, Half-Ironman-, and Ironman-Distance Triathlons. *Journal of Clinical Sport Psychology*, 8, 19-37. doi:10.1123/jcsp.2014-0010.

Zschucke, E., Gaudlitz, K. & Ströhle, A. (2013). Exercise and Physical Activity in Mental Disorders: Clinical and Experimental Evidence. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 46, S12-S21. doi:10.3961/jpm-ph.2013.46.S.S12.

Desde el año 2012 sólo se admite la normativa APA.

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

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

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

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

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

normas de publicación de adicciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EL PROCESO DE REVISIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

Copyright y permisos. Los derechos de copyright de todos los artículos publicados en la revista Adicciones pasan a ser propiedad de la revista. La cesión de derechos será firmada por el autor o autores cuando envían 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. Xeplon 25 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xeplon 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xeplon 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xeplon 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Xeplon 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 39 mg de paliperidona oclorato de paliperidona equivalentes a 25 mg de paliperidona, 50 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 75 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 50 mg de paliperidona, 75 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 117 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 75 mg de paliperidona, 100 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 156 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 100 mg de paliperidona, 150 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa precargada contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 150 mg de paliperidona. Para consultar lo más completo de exigencias, ver sección 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión es de color blanco o blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Xeplon está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. En determinados pacientes adultos con esquizofrenia y respuesta previa a paliperidona o risperidona oral, Xeplon puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada. 4.2. Psicología y forma de administración. Psicología. Se recomienda iniciar Xeplon con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). La tercera dosis se debe administrar un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Los pacientes con sobrepeso u obesos pueden requerir dosis diárias en la parte superior del intervalo (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. El ajuste de la dosis de mantenimiento se hace durante los meses. Al realizar ajustes de la dosis, se deben tener en cuenta las características de liberación prolongada de Xeplon (ver sección 5.2), dado que el pleno efecto de las dosis de mantenimiento puede no resultar durante varios meses. Cambio desde paliperidona oral de liberación prolongada a risperidona oral o Xeplon. El tratamiento con Xeplon se debe iniciar según se describe el comienzo de esta sección 4.2. Durante el tratamiento de mantenimiento mensual con Xeplon, los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada, pueden alcanzar una exposición similar a paliperidona en estudio estacionario por vía inyectable. La dosis de mantenimiento de Xeplon necesaria para alcanzar una exposición similar en el estudio estacionario se muestra a continuación:

Dosis de paliperidona comprimidos de liberación prolongada y Xeplon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento

Dosis previa de paliperidona comprimido de liberación prolongada	Inyección de Xeplon
3 mg días	25-50 mg mensualmente
6 mg días	75 mg mensualmente
9 mg días	100 mg mensualmente
12 mg días	150 mg mensualmente

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

Dosis de risperidona inyectable de acción prolongada y Xeplon necesaria para alcanzar una exposición a paliperidona similar en estado estacionario

Dosis previa de risperidona inyectable de acción prolongada	Inyección de Xeplon
25 mg cada 2 semanas	50 mg mensualmente
37,5 mg cada 2 semanas	75 mg mensualmente
50 mg cada 2 semanas	100 mg mensualmente

La interrupción de los medicamentos antipsicóticos debe realizarse de acuerdo a una apropiada información de prescripción. En caso de interrupción de Xeplon, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Se ha de revisar periódicamente la necesidad de continuar con la administración de los medicamentos actuales para el tratamiento de los síntomas extrármicos (SPE). Dosis orales. **Medidas para evitar la omisión de dosis.** Se recomienda que la segunda dosis de iniciación de Xeplon se administre una semana después de la primera dosis. Para evitar la omisión de esta dosis, los pacientes pueden recibir la segunda dosis 4 días antes o después del momento de administración semanal (día 8). De este modo, se recomienda administrar mensualmente la tercera inyección y los siguientes después del régimen de iniciación. Para evitar la omisión de la dosis mensual, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después del momento de administración mensual. Si se omite la fecha límite para la segunda inyección de Xeplon (día 8 ± 4 días), el momento de reinicio recomendado depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. **Omisión de la segunda dosis de inicio (<4 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se le debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides tan pronto como sea posible. Si se debe administrar una tercera inyección de Xeplon de 75 mg en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. A partir de entonces, se debe seguir el ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de inicio (>4 y <7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido entre 4 y 7 semanas desde la primera inyección de Xeplon, renueve la administración con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible; 2. otra inyección en el deltoides una semana más tarde; 3. readministración del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la segunda dosis de inicio (>7 semanas desde la primera inyección).** Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de Xeplon, inicie la administración según los puntos recomendados para la iniciación de Xeplon recogidas anteriormente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (1 mes a 6 semanas).** Tras la iniciación, el ciclo de inyección recomendado de Xeplon es mensual. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces se debe administrar la dosis previamente establecida tan pronto como sea posible, seguida de inyecciones a intervalos mensuales. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (>6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xeplon, la recomendación es la siguiente: Para los pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg, 1. una inyección en el deltoides tan pronto como sea posible, de la misma dosis en la que el paciente se estabilizó previamente; 2. otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana más tarde (día 8); 3. readministración del ciclo normal de inyecciones mensuales, ya sea en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 mg a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. **Omisión de la dosis de mantenimiento mensual (6 meses a >6 meses).** Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de Xeplon, inicie la administración según los puntos recomendados para la iniciación de Xeplon recogidas anteriormente. **Publicaciones especiales. Población de edad avanzada.** No se ha establecido la eficacia y la seguridad en la población de edad avanzada >65 años. En general, la dosis recomendada de Xeplon en los pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con función renal normal. Sin embargo, ya que los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal, puede ser necesario ajustar la dosis (*ver Insuficiencia renal más adelante* para conocer los recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal). **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado Xeplon sistemáticamente en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal leve (el valoramiento de creatinina <50 a <80 ml/min), se recomienda iniciar Xeplon con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Xeplon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (el valoramiento de creatinina <50 ml/min) (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática.** Basándose en la experiencia con paliperidona oral, no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Dado que paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Xeplon en niños y adolescentes <18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Xeplon se utiliza únicamente para inyección intramuscular. No se debe administrar por ninguna otra vía. Se debe injectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o en el glúteo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional sanitario. La administración debe realizarse en una sola inyección. Las dosis de inicio del día 1 y del día 8 se deben administrar ambos en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente (ver sección 5.2). Después de la segunda dosis de inicio, las dosis de mantenimiento mensuales se pueden administrar tanto en el músculo deltoides como en el glúteo. Se debe cambiar el glúteo al deltoides (y viceversa) en caso de dolor en la región de inyección si no se toleran bien el malestar en el lugar de inyección (ver sección 4.8). También se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho (ver más adelante). Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de Xeplon, ver prospecto (información destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario). **Administración en el músculo deltoides.** El tomado de la aguja recomendado para la administración inicial y de mantenimiento de Xeplon en el músculo deltoides viene determinado por el peso del paciente. En los pacientes ≥ 90 kg, se recomienda la aguja de calibre de 1/2 pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). En los pacientes < 90 kg, se recomienda la aguja de calibre 23 de 1/2 pulgadas (25,4 mm x 0,64 mm). Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides. **Administración en el músculo glúteo.** El tomado de la aguja recomendado para la administración de mantenimiento de Xeplon en el músculo glúteo es de una aguja de calibre 21 de 1/2 pulgadas (38,1 mm x 0,72 mm). La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo de la zona glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos. 4.3. Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo, o risperidona o a alguno de los componentes incluidos en la sección 6.1. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave.** Xeplon no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando este justificado el control inmediato de los síntomas. **Intervalo QT.** Se debe tener precaución al recetar paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. **Síndrome neuroleptico maligno.** Se han notificado casos de Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), que se caracteriza por hipertensión, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfocinasa relacionados con paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rhabdomicia) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos del SNM, se debe interrumpir la administración de paliperidona. **Disociación tardía/síntomas extrármicos.** Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de disociación tardía, caracterizada por movimientos ritmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de disociación tardía, se debe considerar la interrupción de la administración de todos los antipsicóticos, incluido paliperidona. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., mirtazafina) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrármicos al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5). **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.** Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado raramente reacciones anafilácticas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral. **Reacciones de hipersensibilidad.** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que previamente han tolerado risperidona oral y paliperidona oral (ver las secciones 4.1 y 4.8). **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes pre-existinge que incluye como diabéticos y retinopatía, durante el tratamiento con paliperidona. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de acuerdo con los quínes antipsicóticos utilizados. A los pacientes tratados con Xeplon se les deben monitorizar los síntomas de la hiperglucemia (tales como polidipsia, poluria, polifagia y debilidad) y a los pacientes con diabetes mellitus se les debe monitorizar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Aumento de peso. Se ha notificado un aumento de peso significativo con el uso de

Xeplon. El peso debe controlarse regularmente. **Uso en pacientes con tumores degenerativos de prolactina.** Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. **Hipotensión ortostática.** Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes sobre la base de su actividad alfa-bloqueante. Según los datos agrupados de los tres ensayos controlados con placebo, de dosis fijas y semanas de duración con comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada (3, 6, 9 y 12 mg), el 2,5% de los pacientes tratados con paliperidona oral comunicaron hipotensión ortostática, en comparación con el 0,8% de los sujetos tratados con placebo. Xeplon debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, trastorno de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). **Insuficiencia renal.** Los concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan en pacientes con insuficiencia renal y por tanto, se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Xeplon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (el valoramiento de creatinina <50 ml/min) (ver sección 4.2 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase I del Child-Pugh). Se recomienda previsión si se utiliza paliperidona en dichos pacientes. Pacientes de edad avanzada con demencia. No se ha estudiado Xeplon en pacientes de edad avanzada con demencia. Xeplon se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada con demencia y con factores de riesgo de padecer ictus. La experiencia con risperidona indica que más adelante se considera válido también para paliperidona. **Mortalidad global.** En un metánálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4% frente al 3,1% de placebo. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia al utilizar alígenos antipsicóticos atípicos, tales como risperidona, aripiprazol y olanzapina. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. **Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy.** Los médicos deben sospechar el desarrollo de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy (DLB), ya que ambos grupos pueden tener mayor riesgo de padecer Síndrome Neuroleptico Maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Los manifestantes de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, ataques de somnolencia extrármica. **Pragismo.** Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (incluida risperidona) y efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen pragismo. Durante la vigilancia post-comercialización, también se han notificado casos de pragismo con paliperidona oral, que es el metabolito activo de risperidona. Se debe informar a los pacientes de la necesidad de acudir al médico urgentemente en caso de que el pragismo no haya sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura corporal central.** Se observa proceder con especial cautela cuando se prescribe Xeplon a pacientes que vienen a experimentar circunstancias que podrían contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p.ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que están sujetos a deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Xeplon y adoptar medidas preventivas. **Efecto antiemético.** Se observa un efecto antiemético en los estudios preliminares con paliperidona. Este efecto no ha sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Regulación de la temperatura del organismo.** Se atribuye a los medicamentos antipsicóticos la interrupción de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se observa proceder con especial cautela cuando se prescribe Xeplon a pacientes que vienen a experimentar circunstancias que podrían contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p.ej., ejercicio físico intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que están sujetos a deshidratación. **Tromboembolismo venoso.** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de TEV, se han de identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Xeplon y adoptar medidas preventivas. **Efecto antimético.** Se observa un efecto antimético en los estudios preliminares con paliperidona. Este efecto no ha sido resuelto en el transcurso de 4 horas. **Interacción con otros medicamentos y formas de interacción.** Se recomienda prevenir el prescribir Xeplon con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, p. ej., antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramido) y antiarrítmicos de clase III (p. ej., dofetilida, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos otros antipsicóticos y algunos antiparkinsonianos. Esta lista es indicativa y no exhaustiva. **Possibilidad de que Xeplon afecte a otros medicamentos.** No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que sean metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Dado que los efectos principales de paliperidona se ejercen sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), Xeplon debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central, p. ej., antipsicóticos, hipnóticos, opioídeos, etc. o con el alcohol. Paliperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se debe recetar la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a la posibilidad de que induzca hipotensión ortostática (ver sección 4.4), se debe observar un efecto aditivo o de superposición de paliperidona junto con otros medicamentos que también tengan ese efecto (es decir, fenotiazinas o butirifenanos, tripticos o LSRS, tramadol, meloxiciclina, etc.). La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg veces al día original una disminución de aproximadamente 37% de la media de la C_{max} y del AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de 35% del aclaramiento renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-450 renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad del principio activo inalterado excretado en la orina sugiere que durante la administración concomitante con carbamazepina, hubo un efecto mínimo en el metabolismo del CP en la biodisponibilidad de paliperidona, pero no hay indicación in vitro ni in vivo de que esos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de paliperidona. La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día y carbamazepina 200 mg veces al día original una disminución de aproximadamente 37% de la media de la C_{max} y del AUC de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la CYP2D6 renal. Dado que no se observó ningún efecto sobre el aclaramiento sistémico, no se espera que se produzca una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalxipiridina sódica de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Xeplon. Esta interacción no se ha estudiado con Xeplon. **Uso concomitante de Xeplon y risperidona oral.** Debido a que paliperidona es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando Xeplon sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de Xeplon con otros antipsicóticos son limitados. **Uso concomitante de Xeplon y psicoestimulantes.** El uso concomitante de psicoestimulantes (p. ej., mirtazafina) y paliperidona puede provocar síntomas extrármicos conduciendo a cambios en uno o en ambos tratamientos (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El paliperidona administrado durante el via libre no ha tenido teratógenos en estudios en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los recién nacidos expuestos a paliperidona durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrármicos y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonía, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Xeplon no se debe utilizar durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. **Lactancia.** Paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Xeplon no debe utilizarse 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 vista, tales como sedación, somnolencia, síntope, visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conducen ni utilizan máquinas durante su consumo individual de Xeplon. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas a medicamentos (RAEs) notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insomnio, reflejo, confusión, alteración de los víncos respiratorios, alteración en el lugar de la inyección, paroxismo, aumento de peso, cefalea, náuseas, estreñimiento, mareos, dolor musculoesquelético, taquicardia, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarrea, fatiga y disfunción. De estos, la cefalea y la sedación/somnolencia parecen estar relacionados con la dosis. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se recogen todos los RAEs notificados con paliperidona en función de la frecuencia estimada de ensayos clínicos llevados a cabo con paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
Infecciones e infestaciones	infeción de los vías respiratorias superiores, infección del tracto呼嚥ario, infección de los oídos, omofagitis, onicomicosis, celulitis	neumonía, bronquitis, infección del tracto呼嚥ario, sinusitis, cistitis, infección de oídos, omofagitis, onicomicosis, celulitis	neumonía, bronquitis, infección del tracto呼嚥ario, sinusitis, cistitis, infección de oídos, omofagitis, onicomicosis, celulitis	infección de ojos, otorrinolaringitis, absceso subcutáneo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		disminución del recuento de glóbulos blancos	trombocitopenia, anemia	neutropenia, recuento de eosinófilos aumentado	agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad			reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	hiperprolacitinemia ^a			secreción inapropiada de la hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemia, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus, hiperinsulinemia, aumento del apetito, anorexia, aumento de los hidratos de carbono en sangre, aumento del colesterol en sangre	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia		intoxicación por agua
Trastornos del sistema nervioso	insomnio ^a	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, disminución de la libido, náuseas, pesadillas	catalepsia, estadio confusional, somnolencia, embolotremia difusa, anoxemia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos oculares	parkinsonismo ^a , oculistis, sedación, somnolencia, distonía, mareos, disinesia, temblor, cefalea	disinesia tardía, síntope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgesia, hipotensión, parestesia	síndrome neuroleptico maligno, isquemia cerebral, sin respuesta a estímulos, pérdida de la conciencia, disminución del nivel de conciencia, convulsión, trastorno del equilibrio, coordinación anormal		como diabético, temblor cefálico en reposo
Trastornos del oído y del laberinto		visión borrosa, conjuntivitis, sequedad de ojos	glaucoma, trastornos del movimiento del ojo, glosis de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hipertensión ocular		

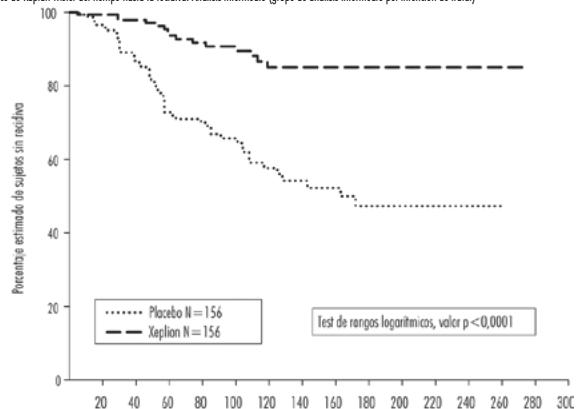
Trastornos cardíacos		taquicardia	bloqueo auriculovenricular, trastorno de conducción, QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusal	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	trombosis venosa, rubor	embolismo pulmonar isquémico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos, congestión nasal	disenea, congestión del tracto respiratorio, sibilancias, dolor faringofaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, disfonía
Trastornos gástrico-intestinales		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de muñecas	malestar abdominal, gastroenteritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, hinchazón de la lengua, incontinencia fecal, felmania, quélitis	obstrucción del intestino, ileo
Trastornos hepato-biliares		aumento de las transaminosas	aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de los enzimas hepáticos		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, ecema, sequedad de la piel, eritema, acné	erupción debido al medicamento, hiperqueratosis, caspo	angiopéjema, decoloración de la piel, dermatitis seborreica
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor musculosquelético, dolor de espalda, artralgia	aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, espasmos musculares, rigidez en las articulaciones, debilidad muscular, dolor de cuello	rabdomiólisis, inflamación de las articulaciones	anomalia postural
Trastornos renales y urinarios			incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria	retención urinaria	
Embarazo, parto, 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 mama	malestar de los mamas, congestión de los mamas, aumento de los mamas, secreción vaginal	propósito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		pirosis, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteración de la marcha, dolor de pecho, malestar de pecho malestar, endurecimiento	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia a medicamentos, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, quiste en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección	disminución de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			caídas		

"La frecuencia de estos reacciones adversas se clasifica como "no conocidos" porque no fueron observados en los ensayos clínicos con paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con repaglinida (o cualquier formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. Referido a "Hipoperfisiología" a continuación, "Referido a "Síntomas extrapiramidales" o continuación. En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con Xeplion comparado con un 0,39% del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 6,5% en todos los pacientes tratados con paliperidona o paliperidona. **Insomnio:** indujo; insomnio intenso, insomnio medio. **Convulsión:** indujo; convulsión del gran mal; **Edema:** indujo; edema generalizado, edema periorbitario, edema con dolor. **Frastornos menstruales:** indujo; retroceso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea.

Reacciones adversas notificadas con las formulaciones de risperidona. Paliperidona es el metabolito activo de risperidona, por lo tanto, los perfiles de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo ambas formulaciones) la oral y la injectable son relevantes ante la descripción de algunas reacciones adversas. **Reacción antifáctica.** Durante las primeras experiencias post-comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción antifáctica después de la inyección de Xeplion en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral (ver sección 4.4). **Reacciones en el lugar de la inyección.** La reacción adversa relacionada con el lugar de la inyección notificado 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, basado en un escala analógica visual, indican que el dolor tiene más tendencia a disminuir en frecuencia e intensidad con el tiempo en todos los estudios de fase 2 y 3 con Xeplion. Otras reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría de intensidad leve e incluyeron indigestión (faringitis), punzón (poco frecuente) y nódulos (raro). **Síntomas extrapiramidales (SEP).** SEP incluye un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (induye hipercinesia solar, rigidez musculoesquelético, parkinsonismo, babcia, rigidez en reposo (dental, bradicinesia, hipocinesia, trastornos de memoria, tensión muscular, cincosis, rigidez de la nuca, rigidez muscular, modo de andar parkinsoniano, reflejo de la globula abnorme y temblor en reposo (parkinsonismo)), acinosis (disfagia, anuria, inquietud, hipercinesia y síndrome de las piernas inquietas), distresina (disfrenia, calambres musculares, catarrepsis, atetosis y mioclonia), distonia (induye distonía, hipertonía, torticosis, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, plegorragia gasto, agitación, faringeospasmo, tics, tics orales, opistotonus, espasmo orofaringeo, plerofarotón, espasmo lingual y tránsito) y temblor. Hay que destacar que se incluye un espacio más amplio de síntomas que no tienen necesariamente su origen en el trastorno extrapiramidal. **Aumento de peso.** En el estudio de 13 semanas de duración que incluyó un régimen de dosificación inicial de 150 mg de Xeplion, la proporción de sujetos con un aumento anómalo de peso ≥ 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 50 mg de Xeplion, respectivamente. Durante el período abierto de transición/mantenimiento de 33 semanas de duración del ensayo de preventión de residuos a lo largo del año, el 12% de los pacientes tratados con Xeplion cumplieron este criterio (aumento de peso ≥ 7% desde la dose fija doble ciego hasta el final del estudio); la media (DE) del cambio de peso desde el nivel basal del período abierto fue de +0,7 (4,79) kg. **Hipoperfisiología.** En ensayos clínicos, se observaron mejorías de aumenento de la potencia sénica en sujetos de ambos sexos que recibieron Xeplion. 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 <10% de los sujetos. **Efectos de los anticardiotónicos.** Puede ocurrir prolongación del QT, arritmias ventriculares (fibrosis ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), muerte súbita inexplicable, parada cardíaca y fallecimientos. Se han notificado casos de hromboembolismo venoso, incluidos casos de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda, con uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al fabricante tras su autorización. Esto 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.notificarmar.es>. **4.9. Sobreddosis. Síntomas.** En general, los signos y síntomas previos a la sobreddosis son los resultados de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, leucocoria e hipertensión, prolongación del intervalo QT y síntomas extrapiramidales. Se han notificado Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente en relación con la sobreddosis de paliperidona oral. En caso de sobreddosis aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos. **Administración:** Al evaluar el tratamiento necesario y la recuperación hay que tener en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento y la prolongada vida media de eliminación de paliperidona. No hay ningún antídoto específico para paliperidona. Se utilizan medidas de apoyo generales. Hay que establecer y monitorear una vía respiratoria despejada y garantizar la oxigenación y la ventilación, y la función renal se debe adecuar. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arrítmicas. La hipertensión y el trastorno circulatorio deben tratarse con las medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos, por vía intravenosa y/o de simpatomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales intensos, se administrará medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1. Propiedades farmacodinámicas. **Grado farmacorresponiente:** Psicóticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05A13. Xeplion contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-). **Mecanismo de acción.** Paliperidona es un ocupante selectivo de los efectos de los monoaminos, cuya propiedad farmacológica son diferentes a las de los neurolepticos tradicionales. Paliperidona se une fuertemente a los receptores serotonérigenos 5HT₂ y dopamínergos D₂. Paliperidona también bloquea los receptores adrenérgicos α₁ y bloques, en menor medida, los receptores histamínergicos H₁ y los adrenérgicos α₂. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de paliperidona depende de su efecto en los receptores colinérgicos. Aunque paliperidona es un antagonista D₂ potente, motivó el que se creyó que los síntomas positivos de la esquizofrenia, producen menos catálepsia y reducen las funciones míticas en menor medida que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede reducir la tendencia de paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales. **Efectos clínicos:** **En el tratamiento agudo de la esquizofrenia.** La eficacia de Xeplion en el tratamiento agudo de la esquizofrenia fue establecida en cuatro ensayos con 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 reactividad aguda que cumplían los criterios para la esquizofrenia del DSM-IV. Los dosis fijas de Xeplion 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 tres estudios de 13 semanas de duración. No fue necesario administrar suplementos antipsicóticos orales adicionales durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia con Xeplion. 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 (PANS), como se muestra en la siguiente tabla. La PANS es un inventario multi-elemento validado compuesto por cinco factores destinados a evaluar los síntomas positivos, los síntomas negativos, el estrés emocional, la hostilidad/excitación e intensidad depresión. La función se evaluó mediante la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). El PSP es una escala homologada que mide la capacidad del paciente para desempeñar sus actividades personales y sociales en cuatro órdenes del comportamiento: las actividades social-psicológicas y las actividades de vida diaria. Los resultados de la escala de PSP se presentan en una escala de 0 a 100, donde 100 es la mejor función y 0 es la peor. La duración media del estudio es de 6-63 meses que compró tres días fijos de Xeplion (iniección inicial en el de 150 mg de Xeplion) y tres días con placebo en el glúteo y en los deltoides de cuarenta y cuatro de 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de los otros estudios omníxenos resultaron similarmente favorables a Xeplion, o excepción de los días 1, 8 y 36, en los que se observaron en el día 4, con una separación significativa respecto a placebo en los grupos tratados con 25 mg y 150 mg de Xeplion en el día 8. Los resultados de

R092670-SCH-201	n=66		n=63	n=68
Media basal (DE)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)
Variación medio (DE)	6,2 (18,25)		-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)
Valor p (frente a placebo)	--		0,001	<0,0001

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva. Análisis intermedio (grupo de análisis intermedio por intención de tratar)



Puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). Variación entre el momento basal y el final del estudio. LOCF para los estudios R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 y R092670-PSY-3007. Grupo de análisis del criterio principal de valoración de la eficacia					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*					
n=160	n=155			n=161	n=160
Medio basal (DE)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	--	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Variación media (DE)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)		-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor p (frente a placebo)	--	0,034		<0,001	<0,001
R092670-PSY-3003					
n=132		n=93		n=94	n=30
Medio basal (DE)	92,4 (12,55)	89,9 (10,78)		90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Variación media (DE)	-4,1 (21,01)	-7,9 (18,71)		-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
Valor p (frente a placebo)	--	0,193		0,019	--
R092670-PSY-3004					
n=125	n=129	n=128		n=131	
Medio basal (DE)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Variación media (DE)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	
Valor p (frente a placebo)	--	0,015	0,017	<0,001	



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 QUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa prepackaged contiene 273 mg de polipímero de polipropileno equivalentes a 175 mg de polipropileno. 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa prepackaged contiene 410 mg de polipímero de polipropileno equivalentes a 263 mg de polipropileno. 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa prepackaged contiene 546 mg de polímero de polipropileno equivalentes a 350 mg de polipropileno. 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. Cada jeringa prepackaged contiene 819 mg de polipímero de polipropileno equivalentes a 525 mg de polipropileno. Para consultar el listado completo de excipientes, ver sección 6. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable de liberación prolongada. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0). **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. TREVICTA, inyección inmediata, así indicado para el tratamiento de monitoreo de la equinofíbrina en pacientes adultos clínicamente estable con la formulación inyectable mensual de polipímero de polipropileno (ver sección 5.1). 4.2. Posología y forma de administración. Psicología. Los pacientes que están adecuadamente tratados con polipímero de polipropileno 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 polipímero de polipropileno inyectable mensual (\pm 7 días). La dosis de TREVICTA se debe basar en la dosis previa de polipímero de polipropileno inyectable mensual, utilizando una dosis 3,5 veces más alta como se indica en la tabla siguiente:

Dosis de TREVICTA en pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona inyectable mensual

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 establece la dosis de TREVICTA equivalente a la dosis de 25 mg de palmitato de piperidona inyectable mensual. Después de la dosis inicial de TREVICTA, este medicamento se administrará mediante inyección intramuscular una vez cada 3 meses (\pm 2 semanas, ver también la sección Dosis óptimales). Si es necesario, se puede ajustar la dosis de TREVICTA entre 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 175 a 525 mg en función de la tolerabilidad del paciente y/o la eficacia. Debido a la acción prolongada de TREVICTA, la respuesta del paciente al ajuste de la dosis puede no ser evidente hasta que transcurran varios meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a lo práctico clínico. **Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos.** TREVICTA se usará solo después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de piperidona preferiblemente durante cuatro meses o más. **Cambio desde TREVICTA a otros medicamentos antipsicóticos.** Si se suspende la administración de TREVICTA, se deberá tener en cuenta sus características de liberación prolongada. **Cambio desde TREVICTA a palmitato de piperidona inyectable mensual.** Pueda combinar desde TREVICTA a palmitato de piperidona inyectable mensual, esto se administrará en el momento en que se deba administrar la dosis siguiente de TREVICTA, dividiendo la dosis por 3.5 según se indica en la tabla siguiente. No es necesario la dosis de inicio según se describe en la ficha técnica de palmitato de piperidona inyectable mensual. El palmitato de piperidona inyectable mensual se seguirá administrando una vez al mes tal como se describe en su ficha técnica.

Dosis de palmitato de paliperidona inyectable mensual en los pacientes que cambian desde TREVICTA

Si la última dosis de TREVICTA es de	Iniciar palmitato de paliperidona injectable 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 TREVICLA a los comprimidos diarios de liberación prolongada de paliperidiona oral. Para cambiar desde TREVICLA a los comprimidos de polimita de paliperidiona de liberación prolongada, se debe iniciar la administración diaria de los comprimidos 3 meses después de la última dosis de TREVICLA y continuar el tratamiento con los comprimidos de paliperidiona 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 TREVICLA obtengan una exposición a paliperidona similar con los comprimidos de paliperidiona de liberación prolongada.

Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada para los pacientes que cambian desde TREVICTA®*

	Tiempo transcurrido desde la última dosis de TREVICTA		
	de la semana 12 a 18, incluida	de la semana 19 a la 24, incluida	desde la semana 25 y en adelante
Última dosis de TREVICTA (semana 0)	Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

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

Dosis omitidas. Margen de administración. TREVICTA se debe injectar 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 trámite.

Doris omitted

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

poliperidono preferiblemente durante cuatro meses o más.

Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de 4 o 9 meses de interrupción de TREVICTA®		
Si la última dosis de TREVICTA fue de:	Se administrarán dosis de palmitato de poliperidona inyectable mensual (con un intervalo de una semana (en el delitoide)	A continuación se administrará TREVICTA (en el delitoide* o el glúteo)
175 mg	50 mg	50 mg 1 mes después del dia 8 175 mg
263 mg	75 mg	75 mg 263 mg
350 mg	100 mg	100 mg 350 mg
525 mg	100 mg	100 mg 525 mg

⁶ Ver también la *Información reservada para médicos y profesionales sanitarios* donde se describe la selección de la aguja para inyección en el deltoides en función del peso corporal.

Publicaciones especiales. Población de edad avanzada. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años. En general, los datos de TREVICTA recomendado en pacientes de edad avanzada con función renal normal es lo mismo 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 con 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 (administración de creatinina ≥ 50 - < 80 mg/min), se debe ajustar la dosis y se establece el paciente con polipéptido de polipeptidio de creatinina y después se debe hacer la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (administración de creatinina < 50 mg/min). **Insuficiencia hepática.** No se ha establecido el uso de TREVICTA en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con polipéptido oral no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Polipéptido no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.3). **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. **Farma 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 injectar lento y profundamente en los músculos del deltoides o en el glúteo. Si op-

recaen molestias en el lugar de inyección, se considerará el cambio del globo o del deltoides (y viceversa) en sucesivas inyecciones (ver sección 4.8). TREVICTA se debe administrar usando únicamente los agujas de punta fina que se facilitan en el envase de TREVICTA. Para la administración de TREVICTA no se utilizarán los agujas que se facilitan en el envase de inyección mésotípico de polipiperidona ni otras agujas comercialmente disponibles (*ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios*). Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa preparada para descartar la presencia de cuños extríacos o declaraciones aleatorias de la administración. Es importante agitar energéticamente la jeringa con el punto hacia arriba y la muñeca relajada durante al menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. TREVICTA debe ser administrado dentro de los 5 minutos siguientes a la agitación. Si transcurren más de 5 minutos desde la inyección, agita otra vez energéticamente durante 15 segundos para resuspender el medicamento (*ver Información reservada para médicos o profesionales*). Administración en el deltoides. El tiempo estimado de la aguja para administración de TREVICTA en el músculo deltoides es determinado por el peso del paciente. • En pacientes de peso > 90 kg, se debe utilizar la aguja de punta de fino de 22 G 1 ½ (0,72 mm x 38,1 mm). • En pacientes de peso < 90 kg, se debe utilizar la aguja de punta de fino de 22 G 1 ½ (0,72 mm x 38,1 mm), sin tener en cuenta el peso corporal. La administración se debe hacer en el cuadrante superior externo del músculo deltoides. 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 energéticamente la jeringa preparada durante los 15 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 dado la dificultad de calcular la proporción de la dosis que se administra realmente. Se vigilará estrechamente al paciente y se controlará directamente de forma grupalizada la siguiente inyección mensual programada de TREVICTA. 4.3. Contraindicaciones. HiperSENSIBILIDAD al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 4.4. Advertencias y precauciones: especiales de empleo. Uso de estímulos psíquicos agudos de agitación aguda. No se debe utilizar TREVICTA para controlar estímulos psíquicos agudos en los que sea necesario un control inmediato de los síntomas. Intoxicación. Se debe tener prudencia al prescribir polipiperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular o con anteriores familares de convulsiones. Se han documentado ataques de QT corto y se han visto que otros medicamentos que se esperan que prolonguen el intervalo QT. Síndrome neurológico maligno. Se han notificado casos de Síndrome Neurológico Maligno (SNM) con polipiperidona, que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de la concentración sanguínea sérica. Otros síntomas clínicos incluyen mioclonias (tremores), y fallo renal agudo. Si un paciente presenta signos o síntomas de SNM, se suspende la polipiperidona. Se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA. Discinesia tardía/Sintomas extrínsecos. Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominanteamente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluida la polipiperidona. Se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA. Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicostimulantes (p. ej., melfenidato) como polipiperidona de forma concurrente, ya que pueden aparecer sintomas extrínsecos alquistar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5). Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han notificado acontecimientos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en relación con polipiperidona. Los pacientes con antecedentes de rebrote de globulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deben someter a vigilancia estrecha durante los primeros meses de tratamiento y se considerará la suspensión de TREVICTA ante el primer signo de leucopenia clínicamente relevante sin que intervengan otros factores causantes. A los pacientes con neutropenia clínicamente relevante se les monitoreará estrechamente a fin de detectar la aparición de fiebre o otros síntomas o signos de infección, y si se presentan estos síntomas, se administrará un tratamiento rápido. A los pacientes con neutropenia grave (rebatido total de neutrófilos < 1 x 10⁷/l) se les refirió la administración de TREVICTA y se les hará un seguimiento de los niveles de globulos blancos hasta su recuperación. Se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA. Recomendaciones de hiperSENSIBILIDAD. Se producirán reacciones de hiperSENSIBILIDAD incluso en pacientes que previamente han tolerado risperidona o olanzapina (ver sección 4.8). Hiperglucemia y diabetes mellitus. Se han notificado hiperglucemias, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso como diabético y retinopatías, con el uso de polipiperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica asistencial habitual. En los pacientes tratados con TREVICTA se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemias (como polipípsis, poluria, politraje y cetoacidosis) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empionamiento 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 humanos 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 luchan contra enfermedades clínicas relevantes. La polipiperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un humor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina. Hipotonía ortostática. Polipiperidona puede inducir hipotonía ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueadora cito-fenotípica. En los ensayos clínicos de TREVICTA, el 0,9% de los pacientes notificaron reacciones adversas asociadas a hipotonía ortostática. TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto o insuficiencia de miocardio, anemias de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia). Convulsiones. TREVICTA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir el umbral convulsivo. Insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de polipiperidona son más elevadas en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 < 80 ml/min) se ajustará la dosis y se establecerá al paciente con polipiperidona inyectable mensual y después se hará la transición a TREVICTA. No se recomienda utilizar TREVICTA en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 30 < 80 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2). Insuficiencia hepática. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza polipiperidona 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 tratados con otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tienen un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratamientos con risperidona, la mortalidad es 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 risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplicó por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. Enfermedad de Parkinson y demencia con cuadros de Lewy. Los médicos deben sospechar los riesgos y beneficios de prescribir TREVICTA a pacientes con enfermedad de Parkinson o con demencia con cuadros de Lewy (DCL). Pueden ambos grupos tener un riesgo residual de Síndrome Neurológico Maligno y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Los manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embostamiento, inestabilidad postural y cuadros tics, además de síntomas extrínsecos. Pranshia. Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos polipiperidona) con efectos de bloques alfa-2adrenérgicos inducen pranshia. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el principio 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 sistema nervioso de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda fumar los medios aportantes cuando se prescribe TREVICTA a pacientes que viven o experimentan circunstancias que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extenso, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad antidiáfragma o deshidratante. 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 aterógeno de TREVICTA, se identificaron todos los principales factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con TREVICTA, y se adoptaron medidas preventivas. Efecto antiemético. En los estudios preclínicos con polipiperidona se observó un efecto antiemético. Si se produce este efecto en los seres humanos, puede empeorar los signos y síntomas de los síntomas de determinados medicamentos y de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de la boca seca y las tensiones cerebrales. Administración. Se debe tener cuidado para evitar la inyección inmlatable de la DOA (por lo tanto, en una vía sanguínea). Síndrome del flujo intracapilar. Se ha observado síndrome del flujo intracapilar (FIF) durante el cruce de catéters en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa-1adrenérgico, como TREVICTA (ver sección 4.8). El FIF puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa-1adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueadores alfa-1 antes de la cirugía de cataratas no es suficiente y debe ser suspendido frente al riesgo de enfermar el tratamiento antihistamínico. Exigilox. Este medicamento contiene menos de 1 mililitro de sodio (23 mg) por dosis; esto es, especialmente efectivo para el uso de 45. Interacción con otros medicamentos y otros tipos de interacción. Se recomienda precaución al prescribir TREVICTA con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antirrhythmicos de la clase I (por ejemplo, quinidina o disopiramida) y antiflorimicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol), algunos antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, fluquinolónicos), algunos antipsicóticos y otros antipsicóticos (por ejemplo, melfeniquin). Esta lista es indicativa y no exhaustiva. Posibilidad de que TREVICTA afecte a otros medicamentos. No se sepan que polipiperidona produce interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P-450. Debido a que polipiperidona 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 opáticos, etc. o el alcohol. La polipiperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento. Debido a su capacidad de inducir hipotonía ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra TREVICTA con otros medicamentos que tienen esta propiedad, como otros antipsicóticos o los antidepresivos tricíclicos. Se recomienda precaución al combinar la polipiperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenotiazinas o butantán), antidepresivos tricíclicos o IRS, trimebutin, melfeniquin, etc.). La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de polipiperidona en el estudio establecimiento (12 mg de una vez al día) o de los comprimidos de liberación prolongada de valoperidol sólido (de 500 a 2.000 mg de una vez al día) no afecta a la farmacocinética de TREVICTA.

tico en el estadio estriionario del valproato. No se han llevado a cabo estudios de interacción entre TREVICTA y el litio, sin embargo, 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 minoraria en el metabolismo de la polipropileno, pero no hay indicios in vitro de que estos isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de polipropileno. La administración conjunta de polipropileno oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de polipropileno. La administración conjunta de polipropileno oral con liberación prolongada una vez al día con carbamazepina 200 mg dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37% de los niveles medios de C_{max} y AUC en estado estacionario de polipropileno. Esta disminución se debió, en gran parte, a un aumento del 35% de la depuración renal de polipropileno, probablemente como consecuencia de la inducción de la CYP-2E1 por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de actividad excretada inalterada en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de C_{max} o la biodisponibilidad de polipropileno durante la administración concomitante de carbamazepina. Con dosis más altas de carbamazepina podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de polipropileno. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina se debe revisar, y 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 reducirla en caso necesario. Se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA. La administración concomitante de una dosis única oral de polipropileno en forma de comprimidos de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de valproato sodio (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjeron un incremento de aproximadamente el 50% en los niveles de C_{max} y AUC de polipropileno, probablemente debido al aumento de la absorción oral. Dado que no se han observado efectos sobre el metabolismo sistémico, no es previsible una interacción clínicamente relevante entre los comprimidos de liberación prolongada de valproato sodio y la inyección intramuscular de TREVICTA. No se ha estudiado esta interacción con TREVICTA. Uso concomitante de TREVICTA con risperidona o paliperidino oral. Debido a que paliperidino es el principal metabolito activo de risperidona, se debe tener precaución cuando TREVICTA sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidino oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de TREVICTA con otros antipsicóticos son limitados. Uso concomitante de TREVICTA y psicosedáticos. El uso concomitante de psicosedáticos (p. ej., melfenidato) y polipropileno puede provocar síntomas extrapiramidales conduciendo a cambios en uno o en ambos tratamientos (ver sección 4.4). Fertilidad, embarazo y lactancia. Embrazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de polipropileno en mujeres embarazadas. El polipropileno en estudios realizados en animales, para ver si observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los neonatos expuestos a polipropileno durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas después del nacimiento, entre ellos síntomas extrapiramidales y/o de absencie de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido. Debido a que se ha detectado polipropileno en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA, porque la exposición materna a TREVICTA antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en los recién nacidos. Lactancia. La polipropileno se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Debido a que se ha detectado polipropileno en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de TREVICTA, se tendrá en cuenta la ocurrencia prolongada de TREVICTA, porque las lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de TREVICTA es muy anterior o la lactancia. TREVICTA no se debe utilizar durante la lactancia. Fertilidad. No se observaron efectos relevantes en estudio no clínico. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de polipropileno 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, náusea 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. Los reacciones adversas de medicamento observadas con mayor frecuencia notificadas en ≥ 5% de los pacientes en los ensayos clínicos controlados a doble ciego de TREVICTA, fueron aumento de peso, intensificación de los vértigos, náuseas, mareo, fatiga, insomnio y reacción en el lugar de inyección. Tabla de reacciones adversas. A continuación se recogen todos los RAN notificados con polipropileno en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con polipropileno de paliperidino. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100 < 1/1000$), poco frecuentes ($\leq 1/1000 < 1/10000$), raros ($\geq 1/10000 < 1/100000$), muy raros ($< 1/100000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar o no disponen de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento				
	Frecuencia				
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida*	
Infecciones e infestaciones	infección de vías respiratorias altas, infección urinaria, gripe	neumonía, bronquitis, infección de vías respiratorias, sinusitis, cistitis, otitis, omíglotitis, onicomicosis, celulitis	infección oftálmica, acarodermatitis, absceso subclavicular		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		disminución del recuento de globulos blancos, trombocitopenia, anemia	neutropenia, aumento del recuento de eosinófilos	granulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad		reacción anafilática	
Trastornos endocrinos	hiperprolortinemia*		secreción inadecuada de hormona antidiurética, glucosuria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperglucemias, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus*, hiperglucemias, aumento del apetito, anorexia, triglicéridos en sangre elevaron, colesterol en sangre elevado	cetoacidosis diabética, hipoglucemias, polidipsia	intoxicación por agua	
Trastornos psiquiátricos	insomnio*	agitación, depresión, ansiedad	trastornos del sueño, somnia, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas	catalepsia, estado de confusión, sonambulismo, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno alimentario relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	parkinsonismo*, orasig*, sedación, somnolencia, distonía*, mareo, disinesias*, temblor, cefalea	disinesia tardía, sinopse, hiperaactividad psicomotriz, mareo postural, trastornos de la atención, disartria, disgesia, hipostesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemias cerebrales, falta de respuesta a los estímulos, pérdida del conocimiento, reducción del nivel de conciencia, convulsiones*, trastornos del equilibrio, coordinación anormal	síndrome de la ira flácido (introporrectoria)	como diabético, temblor de cabeza
Trastornos oculares		visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastornos de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular		síndrome del iris flácido (introporrectorio)
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acufenos, dolor de oídos			
Trastornos cardíacos	taquicardia	bloqueo auriculoventricular, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, anomalías del electrocardiograma, polifibrilación	fibrilación auricular, arritmia sinusal		
Trastornos vasculares	hipertensión	hipertensión, hipotensión orthostática	hemorragia venosa, rubor	embolia pulmonar, isquemia	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, congestión nasal	diseña, congestión respiratoria, sibilancias, dolor faringolaringeo, epistaxis	Síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, estertores	hiperventilación, neumonía por aspiración, distonía
Trastornos gástrico-intestinales	dolor abdominal, náuseas, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolencia	malestares abdominales, gastritis, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, edema lingual, incontinencia fecal, faromimia, quefritis	obstrucción intestinal, ileo
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas	niveles elevados de gamma-glutamiltransferasa y de enzimas hepáticas		ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	urticaria, prurito, erupción cutánea, alopecia, eczema, eritema, acne	erupción farmacológica, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica	angioedema, trastornos de la pigmentación, dermatitis seborreica	
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	dolor osteomuscular, dolor lumbar, dorsal, artralgia	malestares elevados de creatinofosfoguanina en sangre, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular, dolor cervical	bloquidomilosis, hinchazón de las articulaciones	alteraciones posturales
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria, polaúquia, disuria	retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			síndrome de obstinación neonatal (ver sección 4.6)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	amenoreo, galactorrea	distancia aréola, trastornos de la ejaculación, trastornos menstruales*, ginecomastia, distinción sexual, dolor mamario	hinchazón o molestia mamaria, aumento del tamaño de los mamas, flujo vaginal	prígnismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fièvre, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección	edema facial, edema*, aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, malestares en el pecho, malestar general, induración	hipotermia, escofahoria, polipidipsia, síndrome de deshidratación, hiponatremia de fármacos/drogas, abscesos en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección, quistes en el lugar de inyección, hematomas en el lugar de inyección	descenso de la temperatura corporal, necrosis en el lugar de inyección, úlceras en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	coidos			

* La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "no conocida" porque no se observan en los ensayos clínicos con palmitato de poliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (quiero formulación) o con paliperidona oral y/o de informes poscomercialización. Ver el apartado "Hiperprolacinaemia" a continuación. * En ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32% de los pacientes tratados con palmitato de poliperidona inyectable mensual comparado con un 0,30% 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 poliperidona inyectable mensual. * Insomnio inducido: Insomnio inicial e insomnio medio. Convulsiones inducidas: convulsiones del gran mal. Edema inducido: edema generalizado, edema periférico, edema con fíveas; Trastornos menstruales inducidos: retrogrado de la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrhea.

Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona. Poliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estos sustancias (incluidos las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Descripción de algunas reacciones adversas. Reacción antimitática. Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de reacción antimitática después de la inyección de palmitato de poliperidona 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 3,3% de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección. Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivó la suspensión del tratamiento. Según la clasificación realizada por los investigadores, Síntomas como induración, rubefacción y hinchazón no se presentaron o fueron leves en >95% de los evaluados. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, y su intensidad disminuía con el tiempo. Síntomas extrapiramidales (SEP). En los ensayos clínicos de TREVICTA se notificaron oculitis, disinesia, 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: temblor, parkinsonismo (trastorno extrapiramidal), síntomas extrapiramidales, frenismo on/off, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipercinesia solitaria, hipercinesia solitaria, estreñimiento, borborigmo, borborigmo, ruidos en rueda dentada, bradicinesia, hipocinesia, toses en máscara, fibras musculares, rigidez nuclear, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo gástral alterado y temblor parkinsoniano en reposo, oculitis (anisofía, acatismo, inquietud, hipercinesia y síntoma de los piernas inquietas), disinesia (disinesia disociativa, corea, histonos del movimiento, espasmos musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclonia), distonia (distonia distónica, espasmo cervical, encirostósitos, crisis oculares, distonia bucomandibular, risa sardónica, tetanio, hipertonía, torticis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, hiperextensión, oculoglosia, parálisis lingüística, espasmo facial, laringospasmo, miotonia, opistotono, espasmo buccolingual, pleurotono, espasmo laringeo y trismos) y temblores. Aumento de peso. En el estudio a largo plazo de reforzado aleatorizado, se notificaron aumentos anormales de ≥7% de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, análisis a doble ciego, en el 10% de los pacientes del grupo de TREVICTA y el 1% de los pacientes del grupo de placebo. Al inverso, se notificaron reducciones anormales del peso corporal (≥7%) desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio a 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 medios del peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final en un estudio a doble ciego controlado con placebo fueron de +0,94 kg y -1,28 kg en los grupos de TREVICTA y placebo, respectivamente. Hiperprolacinaemia. Durante la fase de doble ciego del estudio a largo plazo de reforzado aleatorizado, se observaron niveles de prolactina por encima del intervalo de referencia (>13,13 ng/ml en los varones y >26,72 ng/ml en las mujeres), en un porcentaje más elevado de varones y mujeres del grupo de TREVICTA que el 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 a doble ciego controlado con placebo fue de -2,90 ng/ml para los varones (en el grupo placebo) y -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 amenorgénesis, 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 cierre. Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibritación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y fuscus de puntos. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, entre ellos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda. Con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/rriesgo 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.notifcararm.es>. 4.9. Sobredosis. Síntomas. En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de poliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipertensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de poliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. Igualmente, al evaluar los medios terapéuticos y de reanimación, se tendrán en cuenta la naturaleza de liberación prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de poliperidona. No hay ningún antídoto específico para poliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una respiración despejada y garantizar que la oxygenación y la ventilación sean adecuadas. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arrítmias. La hipertensión o el fracaso circulatorio se deben tratar con las medidas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos y continuos

hasta que el paciente se recupere. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Psicóticos, otros fármacos antipsicóticos, código ATC: N05AX13. TREVICTA contiene una mezcla óptima de poliperidona (+) y (-). Mecanismo de acción. Poliperidona es un agente bloqueador selectivo de los efectos de los monoamines cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de los de los neurolépticos tradicionales. Poliperidona se une estrechamente a los receptores serotonérigenos 5-HT2 y dopaminergicos D₂. Asimismo, poliperidona bloquera los receptores alpha 1 adrenérgicos, y, en menor medida, los receptores histamínergicos H₁ y los receptores alpha 2 adrenérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de poliperidona es similar desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Poliperidona se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista de D₂, motivo por el que se cree que caliva los síntomas de la esquizofrenia, produce menos catlepsia y menos reducción de las funciones motoras que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de poliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidiales. Eficacia clínica. La eficacia de TREVICTA para el tratamiento y mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes que han sido tratados adecuadamente durante los 14 meses a continuación con la formulación inyectable mensual de palmitato de poliperidona y recibieron dosis flexibles de palmitato de poliperidona inyectable mensual administrados en el músculo deltoides o glúteo (50-150 mg) durante 17 semanas (los ajustes de dosis fueron en los 5 primeros y 9 últimos 9). Un total de 377 pacientes recibieron una dosis única de palmitato de poliperidona inyectable en el músculo deltoides o glúteo durante la fase de estabilización abierta y en un estudio de no inferioridad a doble ciego y controlado con fármaco activo. En ambos estudios, el criterio de valoración principal era la recidiva. En el estudio a largo plazo de reforzado aleatorizado, los pacientes que se consideraron clínicamente estable (obteniendo una eficacia clínica superior a la del placebo) fueron elegidos para recibir TREVICTA. Los pacientes que se mantuvieron estables durante el período de estabilización se incorporaron en la fase de estabilización y recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada. El intervalo de exposición obtenido con TREVICTA está dentro del intervalo de exposición obtenido con los dosis equivalentes de los comprimidos de poliperidona de liberación prolongada. Insuficiencia hepática. Poliperidona 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 II de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de poliperidona libre fueron similares a las observadas en personas sanas. No se ha investigado el uso de poliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de poliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la poliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimada. El aclaramiento total de poliperidona disminuyó un 32% en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición (AUC_{0-∞}) de 1,5, 2 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas. Población de edad avanzada. El análisis de farmacocinética y farmacodinámica 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 observan valores de C_{max} más bajos. En el estudio establecieron aparente de TREVICTA, los concentraciones valle eran similares en los pacientes normales, con sobrepeso y obesos. Raza. El análisis de farmacocinética y farmacodinámica no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo. Tabaquismo. Según estudios in vitro realizados con enzimas hepáticas humanas, poliperidona no es sustrato de la CYP1A2; por lo tanto, el consumo de tabaco no tiene un efecto en la farmacocinética de poliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de poliperidona no se ha estudiado en el caso de TREVICTA. Un análisis de farmacocinética y farmacodinámica basado en los datos obtenidos con comprimidos de liberación prolongada de poliperidona demostró una exposición a poliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica. 5.3. Datos previos sobre seguridad. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de poliperidona (formulación mensual) en inyección intramuscular y de poliperidona en administración oral a ratas y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamarias y genitales. En animales tratados con palmitato de poliperidona se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación crónica de abscesos. En estudios sobre la reproducción de los ratas con respuesta, que se convierte en grana media en poliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de los crías. No se han observado embrionariedad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de poliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 2,2 veces el nivel de exposición de los humanos a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Otros antagonistas de dopamine han tenido efectos negativos en el desarrollo de la maternidad y del apareamiento en las crías cuando se administraron a animales gestantes. Ni el palmitato de poliperidona ni la poliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de los isoenzimas oral y en ratas se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (ratón) y de los adenomas de los glándulos mamarios (ratón). En los adenomas del páncreas endocrino (ratón) y de los adenomas de los glándulos mamarios (en ambos especies), Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de poliperidona administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de los glándulos mamarios en ratas hembras 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 carcinoma de las glándulas mamarias cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 1 y 2,1 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 525 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D₂ y con la hiperprolactinemia. Se desconde la relevancia de estos hallazgos tumorales en ratones para el riesgo en seres humanos. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de expediente. Polisperidon. 20. Poliperidolícano 4000. Ácido cítrico monohidratado. Dihidrogenofosfato sódico monohidratado. Hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. 6.2. Incompatibilidades. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. 6.3. 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 precurada (copolímero de olefina cíclica) con embolo tipo frasco y capuchón protector (goma bromatílica), equipada con una aguja de seguridad de giro de 22 G 1/2 pulgadas (0,72 mm x 38,1 mm) y una aguja de seguridad de punta de fino de 22 G 1 pulgadas (0,72 mm x 25,4 mm). Tamaño del envase. Envases con 1 jeringa precurada y 2 jeringas. Presentaciones y precios. TREVICTA 175 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 489,25 €. PVP: 540,16 €. PVP (IWA): 561,77 €. TREVICTA 263 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 636,50 €. PVP: 692,41 €. PVP (IWA): 720,11 €. TREVICTA 350 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 782,80 €. PVP: 838,71 €. PVP (IWA): 872,26 €. TREVICTA 525 mg suspensión inyectable de liberación prolongada: PVL: 1.174,20 €. PVP: 1.230,11 €. PVP (IWA): 1.279,31 €. Condición de prescripción y dispensación. Con receta médica. Aportación reducida. Se observa una suspensión de inspección para pacientes mayores de 75 años. 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. La eliminación del medicamento no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local. En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de TREVICTA (Ver Información reservada para médicos o profesionales sanitarios). 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Janssen-Cilag International NV. Turnhoutseweg, 30. B-2340 Beersel, Bélgica. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. 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. 09/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.emea.europa.eu>.

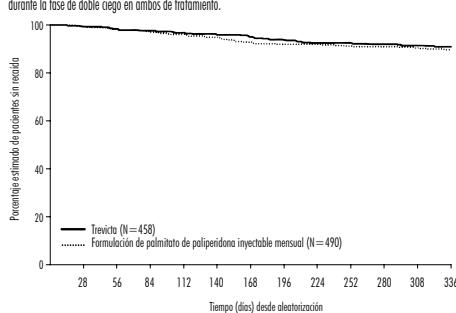


Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva comparando TREVICTA y palmitato de poliperidona inyectable mensual

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos estudios. Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TREVICTA en los diferentes grupos de la población pediátrica en esquistosomiasis. 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 inyectable de palmitato de poliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse y polimerizarse 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 estudio de farmacocinética y farmacodinámica. Prolongación del efecto de la dosis en el paciente. Los niveles plasmáticos de poliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en una media 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 obtuvo tras la inyección en el músculo glúteo. El perfil de liberación y la pauta de administración de TREVICTA del lugar y concentración terapéuticas sostenidas. La exposición total a poliperidona después de la administración de TREVICTA se proporciona la dosis en forma de C_{max} de ¹⁴C-poliperidona. La relación media pico-valle en el estudio 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 poliperidona racémica se une en un 74% a los proteínas plasmáticas. Tras la administración de TREVICTA, los enantiómeros (+) y (-) de la poliperidona se interconvierten, alcanzando un equilibrio entre el AUC (+) y (-) de aproximadamente 1,7-1,8. Biotransformación y eliminación. En un estudio realizado con ¹⁴C-poliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de ¹⁴C-poliperidona la liberación inmediata el 55% de la dosis fue excretada inalterada con la orina, indicando que la poliperidona no se metaboliza masivamente en el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80% de la radioactividad administrada en la orina y el 11% en los heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas in vivo, ninguna de las cuales representa más del 10% de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de benzalconio. Aunque en estudios in vitro se señalaron que los enzimas CYP2D6 y CYP344 pueden intervenir en el metabolismo de la poliperidona, no hay datos in vivo de que estos isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la poliperidona. En los análisis de farmacocinética de la población no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento o el metabolismo de poliperidona tras la administración de poliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustos de la CYP2D6. En estudios in vitro realizados con isoenzimas hepáticas humanas se demostró que la poliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2D6,

CYP2B6, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4.

CYP2C9/9,10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Estudios *in vitro* han demostrado que la poliperidona es sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a concentraciones elevadas. No existen datos in vivo y no se conoce su importancia clínica.

Según el análisis de farmacocinética y farmacodinámica, la vida media aparente de paliperidona después de la administración de TREVICTA en el intervalo de dosis de 175-525 mg está comprendido entre 84-95 días cuando se inyecta en el glúteo. Composición de palmitato de poliperidona inyectable hirudinal

de larga acción con otras formulaciones de paliperidona. TREVICTA está diseñado para liberar poliperidona durante un período de 3 meses, mientras que la inyección mensual de palmitato de poliperidona se administra una vez al mes.

TREVICTA, cuando se administra a dosis 3,5 veces más alta que la dosis correspondiente de palmitato de poliperidona inyectable, produce exposiciones a la poliperidona similares a las que se obtienen con la dosis correspondiente de palmitato de poliperidona inyectable mensual. TREVICTA es dentro del intervalo de exposición obtenido con las dosis equivalentes de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

Insuficiencia hepática. Poliperidona 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 (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia hepática grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

Insuficiencia renal. El análisis de farmacocinética y farmacodinámica no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad. Índice de masa corporal (IMC) peso corporal.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min), un 64% de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30 a <50 ml/min) y un 40% de los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min) recibieron una dosis diaria de palmitato de poliperidona inyectable mensual y con la dosis diaria equivalente de los comprimidos de palmitato de poliperidona de liberación prolongada.

En un estudio en el que participaron pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=50 a <80 ml/min

Plan Trevicta®



TREVICTA®
palmitato de paliperidona
suspensión inyectable de liberación prolongada

XEPLION®
palmitato de paliperidona

Hacer ese viaje
que tenía planeado



ÁLVARO, 28 AÑOS.*

No tiene fronteras

Tiempo para lo que importa

Janssen-Cilag, S.A.

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

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson