

Tratamiento farmacológico de la adicción al juego

REFERENCIA

Grant JE, Odlaug BL, Schreiber LRN. Pharmacological treatments in pathological gambling. *Br J Clin Pharmacol* 2012; doi 10.1111/j.1365-2125.2012.04457.x.

Eduardo López Briz*, Francesc Verdú i Asensi y Leonor Cano Pérez****

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia (España). CASP España.

**Dirección General de Ordenación y Asistencia Sanitaria. Conselleria de Sanitat, Valencia (España).

RESUMEN

El grupo de Grant, con una amplia experiencia en el tratamiento farmacológico del juego patológico, revisa narrativamente en el reciente artículo que aquí comentamos los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo llevados a cabo en esta indicación con diversos fármacos, lo que incluye a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas de opiáceos, antipsicóticos atípicos, agentes glutamatergicos, antagonistas de los receptores NMDA y estimulantes centrales.

Los **antidepresivos** fueron los primeros agentes usados en la ludopatía por la asociación fenomenológica entre este cuadro patológico y la impulsividad, pero los resultados proporcionados han sido muy variables. Así, la paroxetina en dosis de 50 mg/día mostró ventajas frente a

placebo en un ensayo de 8 semanas de duración pero no en otro que duró 16 semanas, lo que los autores atribuyeron a la alta respuesta a placebo en este último. Algo similar ocurrió con fluvoxamina con dosis entre los 150 y los 200 mg/día: mostró superioridad frente a placebo en un ensayo cruzado de 16 semanas de duración pero esta ventaja no se mantuvo cuando el estudio se alargó a los 6 meses y cambió el diseño a paralelo. Con sertralina y bupropión se repitieron los hallazgos anteriores, y no se encontraron diferencias con respecto a placebo.

Los **antagonistas opiáceos** basan su acción potencial sobre el juego patológico en su capacidad de modular la transmisión dopaminérgica en las vías cerebrales mesolímbicas. La naltrexona fue el primero de los utilizados, mostrando superioridad frente a placebo en dos ensayos (dosis de 188±96 mg y 50-150 mg

— Correspondencia a:
Eduardo López Briz
Servicio de Farmacia
HUP La Fe, Valencia (Spain)
E-mail: lopez_edubri@gva.es



respectivamente) pero no en un tercero en el que se asoció a terapia cognitivo-conductual, aunque en este último las dosis fueron, en opinión de los autores, más bajas que las previamente consideradas como efectivas (100 ± 59 mg). Otro antagonista menos conocido, el nalmefeno, se estudió también en dos ensayos clínicos, con resultados así mismo contradictorios. En uno de ellos se reclutó a 207 pacientes que fueron seguidos 16 semanas, mostrando el grupo activo superioridad sobre el grupo placebo; sin embargo, en otro estudio similar aunque a dosis algo inferiores no se pudo reproducir la superioridad de nalmefeno en el análisis por intención de tratar¹, aunque en un análisis de subgrupos no programado la dosis de 40 mg sí se mostró eficaz. De acuerdo con estos resultados, y en opinión de Grant *et al.*, los antagonistas de opiáceos constituyen el tratamiento de elección en la ludopatía, ya que los pacientes que responden a naltrexona mantienen la respuesta una vez suspendida la medicación.

Los **estabilizadores del "humor"** también han sido ensayados en el tratamiento del juego patológico. El carbonato de litio se estudió en un ensayo de 10 semanas de duración en pacientes con trastorno bipolar y ludopatía frente a placebo y mostró reducir los pensamientos

¹ El análisis por intención de tratar en un ensayo clínico analiza los pacientes en el grupo en el que originalmente fueron asignados. Se contraponen al análisis por protocolo, en el que los pacientes que se analizan son únicamente los que finalizan el estudio en cada rama del ensayo, independientemente del grupo al que fueron asignados al principio. El análisis por intención de tratar, por ser más conservador, es el único que preserva el valor de la aleatorización, que es clave en el diseño de un ensayo.

acerca del juego cuando las litemias medias se encontraban cerca de los 0,87 mEq/L; sin embargo, no se vio diferencia entre grupos en el número de veces que se jugaba por semana, en el tiempo de juego por sesión o en la cantidad de dinero perdida. Otro fármaco del grupo, el omnipresente topiramato, se comparó en un estudio con fluvoxamina, sobre la que demostró su superioridad, pero no pudo hacerlo en otro estudio controlado con placebo de 14 semanas de duración.

Dos estudios evaluaron la olanzapina, uno de los llamados antipsicóticos atípicos, frente a placebo en dosis entre 2,5 y 15 mg/día; ambas intervenciones, olanzapina y placebo, se mostraron igualmente efectivas reduciendo los impulsos de jugar y la actitud sobre el juego.

El escaso éxito cosechado con los tratamientos habituales ha impulsado la investigación con otros fármacos que por lo normal no se suelen asociar con el control de los impulsos. Este es el caso de la N-acetilcisteína, conocido mucolítico que parece unir a esta acción un papel modulador en las vías del glutamato, y que se estudió en 27 ludópatas, inicialmente de manera abierta (dosis media $1.476,9 \pm 311,3$ mg); un 59% de ellos respondió y sobre ellos se amplió la segunda fase, esta vez ya a doble ciego. Al final de esta segunda fase, el 83% de los asignados a N-acetilcisteína siguieron respondiendo, frente a sólo el 28,6% de los asignados a placebo. El modafinilo, un fármaco estimulante usado principalmente en el trastorno con déficit de atención e hiperactividad, en dosis de 200 mg fue capaz de disminuir la motivación en jugadores patológicos con



alto grado de impulsividad en un estudio no terapéutico ni comparativo. Por último, la memantina (10-30 mg/día), un antagonista del NMDA usado en el tratamiento de las demencias, mejoró la actitud impulsiva frente al juego, el número de horas dedicadas a él y la cantidad de dinero perdida en un ensayo abierto y no controlado en 29 pacientes.

Grant *et al.* concluyen en esta revisión que los estudios son demasiado heterogéneos como para identificar los tratamientos efectivos. La elección en los estudios de muestras pequeñas, con seguimiento limitado o de grupos con comorbilidades hacen los resultados poco comparables y difícilmente extrapolables.

“...hago cálculos, paso días enteros junto a la mesa de juego observándola, hasta la veo en sueños; y de todo esto deduzco que voy como insensibilizándome, como hundiéndome en agua estancada...”

Fiodor Dostoievski. *El jugador.*

Tres veces heredó; tres ha perdido al monte su caudal: dos ha enviudado. Sólo se anima ante el azar prohibido, sobre el verde tapete reclinado.

Antonio Machado. *De pasado efímero.*

El juego es una actividad recreativa legal y socialmente aceptable en la mayor parte de las culturas del mundo que implica una apuesta de algo de valor, usualmente dinero, en un evento cuyo resultado es impredecible y determinado por el azar (George & Murali, 2005). Para la mayor parte de personas los juegos de azar constituyen una distracción sin mayores complicaciones, pero para un pequeño porcentaje puede acabar constituyendo una conducta patológica definida y recogida tanto en el DSM-IV como en la CIE-10 (Tablas 1 y 2).

Los juegos de azar son tan antiguos como nuestra civilización. Se cita en la mitología que el dios Mercurio estaba rodeado de un halo luminoso que había ganado nada menos que a Selene, la Luna, en una partida de un juego parecido a nuestro actual backgammon, mezcla de azar y estrategia, tal vez usando un dado similar al encontrado en Irán con más de 5.000 años de antigüedad (Iranzo García, 2012). La literatura está llena de personajes reales o de ficción que pueden ser calificados de adictos al juego; probablemente el más famoso de ellos sea el escritor ruso Fiodor Dostoievski, al que el juego arruinó la vida pero que nos dejó en su novela *El jugador* un retrato imperecedero del ludópata.

El juego, legal en España desde 1977 tras un largo periodo de prohibición, movió en 2011 más de 26.500 millones de euros, de los que las máquinas de premio representaron el 35%, loterías y ONCE el 44%, y casinos, bingos y juegos *online* el 21% restante (Mazón Hernández & Chóliz Montañés, 2012). No puede extrañar, con estas cifras, que el juego

Tabla 1. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el diagnóstico de juego patológico

A. Comportamiento de juego desadaptativo, persistente y recurrente, como indican por lo menos cinco (o más) de los siguientes ítems:

1. Preocupación por el juego (p. ej., preocupación por revivir experiencias pasadas de juego, compensar ventajas entre competidores o planificar la próxima aventura, o pensar formas de conseguir dinero con el que jugar).
2. Necesidad de jugar con cantidades crecientes de dinero para conseguir el grado de excitación deseado.
3. Fracaso repetido de los esfuerzos para controlar, interrumpir o detener el juego.
4. Inquietud o irritabilidad cuando intenta interrumpir o detener el juego.
5. El juego se utiliza como estrategia para escapar de los problemas o para aliviar la disforia (p. ej., sentimientos de desesperanza, culpa, ansiedad, depresión).
6. Después de perder dinero en el juego, se vuelve otro día para intentar recuperarlo (tratando de “cazar” las propias pérdidas).
7. Se engaña a los miembros de la familia, terapeutas u otras personas para ocultar el grado de implicación con el juego.
8. Se cometen actos ilegales, como falsificación, fraude, robo, o abuso de confianza, para financiar el juego.
9. Se han arriesgado o perdido relaciones interpersonales significativas, trabajo y oportunidades educativas o profesionales debido al juego
10. Se confía en que los demás proporcionen dinero que alivie la desesperada situación financiera causada por el juego.

B. El comportamiento de juego no se explica mejor por la presencia de un episodio maniaco.

Disponible en <http://personal.telefonica.terra.es/psico/dsmiv.html>. Acceso octubre de 2012.

Tabla 2. Criterios diagnósticos CIE-10 para el diagnóstico de juego patológico

1. Tres o más periodos de juego durante un periodo de al menos 1 año.
2. Continuación de estos episodios a pesar del malestar emocional y la interferencia con el funcionamiento personal en la vida diaria.
3. Incapacidad para controlar las urgencias para jugar, combinado con una incapacidad de parar.
4. Preocupación por el juego o las circunstancias que lo rodean.

Organización Mundial de la Salud, 1992



problemático o la ludopatía² ostenten tan altos niveles de prevalencia en la población. Casi las dos terceras partes de los estudios epidemiológicos han sido llevados a cabo en Estados Unidos, Canadá o Australia (Muñoz-Molina, 2008), y las cifras en nuestro entorno difieren algo de las encontradas en otros países. Shaffer *et al.* (Shaffer, 1999) encontraron en adultos una prevalencia de juego patológico de 1,6% a lo largo de la vida y del 1,14% en el último año mientras que las series españolas la sitúan entre el 0,2% y el 0,9% (Servicio Extremeño de Salud, 2008; Generalitat de Catalunya, 2010). En la Comunidad Valenciana las cifras son considerablemente más altas, alcanzando en 2006 el 2,1% (Verdú i Asensi, 2008).

El perfil más común del jugador patológico correspondería a un hombre (2,5 veces mayor proporción en hombres que en mujeres), entre 18 y 40 años, de clase social media o media-baja, con antecedentes familiares de adicciones (Servicio Extremeño de Salud, 2008) y con una alta probabilidad de padecer comorbilidad psiquiátrica, principalmente depresión, y de abusar de alcohol u otras drogas (George & Murali, 2005; Lorains, 2011).

2 Algunos autores han clasificado la adicción al juego en 4 niveles: el nivel 0 correspondería a la persona que no juega nunca; el nivel 1 a los jugadores sociales o que juegan con fines recreativos pero que no experimentan problemas con el juego; el nivel 2 agruparía a los jugadores con problemas leves ("jugadores problemáticos") y el nivel 3 representaría a los jugadores patológicos o ludópatas (National Research Council, 1999). Esta clasificación no responde a los criterios DSM-IV-TR, que sólo incluiría a las personas del nivel 3. En un intento de hacer la clasificación cercana a los clínicos que trabajan en el tratamiento de toxicomanías, se ha comparado el nivel 2 a los pacientes abusadores de sustancias y el nivel 3 a los drogodependientes.

Como en otras adicciones, no faltan teorías para explicar la etiología de la ludopatía, que abarcan desde las psicoanalíticas a las puramente bioquímicas. La realidad, sin embargo, se acerca más a un modelo ecléctico en el que desempeñarían un papel relevante aspectos cognitivos, conductuales y neuroquímicos (George & Murali, 2005). De acuerdo con ello, el tratamiento de la adicción patológica al juego descansaría fundamentalmente en la terapia psicológica (control de estímulos y de la exposición in vivo con prevención de respuesta, seguida por una intervención cognitivo-conductual en prevención de recaídas) (Pallesen, 2005), siendo la terapia psicofarmacológica complementaria en pacientes con estado de ánimo deprimido o elevado nivel de impulsividad. Sin embargo, como reconocen los expertos, las evidencias son escasas y de poca calidad (Oakley-Browne, 2007).

En este escenario tan poco esperanzador, Grant *et al.* llevan a cabo un trabajo de síntesis acerca del tratamiento psicofarmacológico de la adicción patológica al juego. Aunque el título no permite presagiar de qué tipo de revisión se trata, el resumen desvela toda duda al clasificarla como sistemática. Sin embargo, nada más alejado de la realidad. Nos encontramos ante una revisión del más puro estilo narrativo en la que únicamente se buscaron ensayos en Medline (obviando Embase y otras bases de datos), y limitándose a los estudios doble ciego y controlados con placebo, lo que podría haber originado pérdida de información, ya que las dos bases de datos mencionadas se solapan sólo en el 58-64% de revistas que recogen (Brand-de Heer & Bakker, 2008). Tal vez a este sesgo de información se deba el hecho de



haber pasado por alto al menos dos ensayos clínicos, uno de dextroamfetamina (Zack & Poulos, 2004) y otro de amantadina en enfermos con Parkinson (Thomas, 2010), en los que el tratamiento activo se comparó con placebo.

Una de las características que diferencian a las revisiones sistemáticas de las narrativas es la falta de definición de la estrategia de búsqueda utilizada (palabras clave, filtros metodológicos, operadores *booleanos*), de la que éstas adolecen, lo que impediría a un posible lector reproducir la revisión para detectar estudios no recuperados y potencialmente relevantes. Este aspecto es uno más de los que faltan en la revisión de Grant *et al.*, junto con la mención expresa a la posible limitación de la búsqueda por idioma de publicación, la evaluación de la calidad de los ensayos que encuentran y el análisis de la heterogeneidad de éstos. Obviamente, tampoco se combinan los resultados para obtener un estimador único del tipo de riesgo relativo u odds ratio. En resumen, en esta revisión se ponen de manifiesto todas las lacras de las revisiones narrativas o "de autor" que las hacen tan poco fiables desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia.

Uno de los valores que cabría atribuir a la revisión que comentamos es el de la originalidad. Podría tratarse de la primera publicación en la que se revisa el tratamiento farmacológico de la ludopatía, lo que le concedería al menos el valor de la novedad. Lamentablemente, ni este valor se le puede reconocer. Pallesen *et al.* (Pallesen, 2007) publicaron hace unos años una revisión (esta vez sí sistemática) que fue ignorada por Grant y su grupo en el artículo.

Como conclusión, una excelente oportunidad perdida para desentrañar de manera definitiva el papel que pueden desempeñar los psicofármacos en el tratamiento de la ludopatía.

BIBLIOGRAFÍA

Brand-de Heer D, Bakker S (2008). Some comparisons between Embase and Medline. *JEAHIL* 4:14-7.

Generalitat de Catalunya (2010). Estudi epidemiològic de prevalença del joc patològic a la població adulta de Catalunya (2007-2008). Disponible en [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home/Joc%20patologic/Documents/Estudi%20epidemiologic%](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home/Joc%20patologic/Documents/Estudi%20epidemiologic%20) (Acceso octubre 2012).

George S, Murali V (2005). Pathological gambling: an overview of assessment and treatment. *Adv Psychiatr Treat* 11: 450-6.

Grant JE, Odlaug BL, Schreiber LRN (2012). Pharmacological treatments in pathological gambling. *Br J Clin Pharmacol* doi 10.1111/j.1365-2125.2012.04457.x

Iranzo García V (2012). Juegos de azar: aleatoriedad y razonamiento falaz. *Rev Esp Drogodependencias* 37: 269-86.

Lorains FK, Cowlishaw S, Thomas SA (2011). Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction* 106:490-8.

Mazón Hernández M, Chóliz Montañés M (2012). Factores económicos implicados en el juego y la adicción al juego. *Rev Esp Drogodependencias* 37:287-99.

Muñoz-Molina, Y (2008). Meta-análisis sobre juego patológico 1997-2007. *Rev Salud Pública* 10: 150-9.

National Research Council (1999). Pathological gambling: a critical review. Washington DC, National Academic Press.



Oakley-Browne MA, Adams P, Mobberley PM (2007). Interventions for pathological gambling. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001521 (retirada y pendiente de revisión por los autores).

Organización Mundial de la Salud (1992). CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra.

Pallesen S, Mitsuem M, Kvale G, Johnsen BH, Molde H (2005). Outcome of psychological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis. *Addiction* 100: 1412-22.

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, et al. (2007). Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 27:357-64.

Servicio Extremeño de Salud (2008). Manual de intervención en juego patológico. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia. Disponible en www.unad.org/upload/57/33/ManualJuegoPatologico.pdf (acceso octubre 2012).

Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J (1999). Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the US and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 89: 1369-76.

Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M (2010). Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 68:400-4.

Toneatto T, Millar g (2004). Assessing and treating problem gambling: empirical status and promising trends. *Can J Psychiatry* 49: 517-25.

Verdú i Asensi F, Tomás Dols S, Cano Pérez L, Castellano Gómez M, Caldach Álvarez ML, Delicado A (2008). Estudio sobre los hábitos de juego en la Comunitat Valenciana: evolución de la prevalencia de los jugadores patológicos de 1999 hasta 2006. XXXV Jornadas Nacionales Sociodrogalcohol. La Coruña, 2008. Disponible en <http://www.sociodrogalcohol.org/> (acceso octubre de 2012).

Zacks M, Poulos CX (2004). Amphetamine primes motivation to gamble and gambling related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology* 29, 195-207.